

Arterielle Insulinspiegel

nach

intravenöser Zufuhr

kleiner

Glukosemengen

und nach

Sulfonylharnstoffen

Alfred Lang

—

1977

—

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Vorstand: Professor Dr.med. N. Zöllner

ARTERIELLE INSULINSPIEGEL

NACH INTRAVENÖSER ZUFUHR KLEINER GLUKOSEMENGEN

UND NACH SULFONYLHARNSTOFFEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alfred Lang

aus

Pfronten

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. G. Wolfram

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8. Nov. 1977



I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
A: Einleitung	1
B: Literaturübersicht	
I. Anatomie, Histologie, Biochemie, Inkretions- vorgänge	2
II. Physiologie der Insulinfreisetzung	4
III. Die Regulation des Blutzuckers	6
IV. Die Wirkungen des Insulins	8
V. Insulin und Körpergewicht, Alter, Geschlecht und Diabetes mellitus	9
a) Insulin und Körpergewicht	9
b) Insulin, Lebensalter und Geschlecht	10
c) Insulin und Diabetes mellitus	11
VI. Sulfonylharnstoffe	13
a) Historischer Überblick	13
b) Wirkungsmechanismus der Sulfonyl- harnstoffe	15
1. Substanzen der ersten Generation	15
2. Glibenclamid	17
3. Glibornurid	18
VII. Versuchsanordnungen und deren Ergebnisse	19
a) Orale Glukosebelastung	19
b) Insulin nach intravenöser Glukosezufuhr am lebenden Tier und am Menschen	20
c) Insulinfreisetzung - hervorgerufen durch Glukose in "in vitro"-Versuchen	24
d) Insulin nach intravenöser Zufuhr von Sulfonylharnstoffen	27
C: Fragestellung	28
D: Versuchsanordnung, Methoden und Ergebnisse	29
I. Versuchsanordnung	29
II. Bestimmungsmethoden	32
a) Blutzuckerbestimmung	32
b) Insulinbestimmung	33

	Seite
E. Ergebnisse	34
I. Glukoseinfusion	36
a) Ergebnisse der Versuche mit Glukose- infusion von 90 Sekunden Dauer und einer Zufuhrtrate von 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht/Stunde	36
b) Ergebnisse der Versuche mit Glukose- infusion von 180 Sekunden Dauer bei einer Zufuhrtrate von 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht/Stunde	37
II. Sulfonylharnstoffinjektion	38
a) Ergebnisse des Versuchs mit Injektion von 10 mg Glibornurid	38
b) Ergebnisse der Versuche mit Injektion von 25 mg Glibornurid	39
c) Ergebnisse des Versuchs mit Injektion von 50 mg Glibornurid	39
F. Tabellen und Kurven	40
G. Diskussion	63
H. Zusammenfassung	69
I. Literatur	70
J. Lebenslauf	82

A: E I N L E I T U N G

Die bisher gewonnenen Erkenntnisse über Physiologie und Pathologie des endokrinen Pankreas trugen viel zum Verständnis der Pathophysiologie und zur Therapie des Diabetes mellitus bei, dienten aber zu einem wesentlichen Teil auch der Grundlagenforschung.

In der vorliegenden Arbeit soll anhand der von uns am Menschen durchgeführten Untersuchungen ein Beitrag zur weiteren Aufklärung der Insulinfreisetzung geleistet werden.

Unser Ziel war es, nach intravenöser Glukosegabe und Gabe eines Sulfonylharnstoffderivates die Konzentrationsänderungen des Seruminsulins in der frühen Phase der Insulinfreisetzung zu messen und Aussagen über ihren zeitlichen Ablauf zu machen. Dem Bericht über eigene Untersuchungen steht ein Kapitel über die Mechanismen der Insulinfreisetzung, die Wirkungen des Insulins und über oral wirksame Antidiabetica voran.

In einer Literaturübersicht wird ein Überblick über bisher durchgeführte Untersuchungen und Versuchsanordnungen zur Frage der Insulinfreisetzung gegeben.

B: L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

I. A n a t o m i e , H i s t o l o g i e , B i o - c h e m i e , I n k r e t i o n s v o r g ä n g e .

BANTING und BEST (1922) haben das Insulin entdeckt; ABEL gelang 1926 die Darstellung der kristallinen Reinsubstanz und SANGER klärte die Aminosäuresequenz auf (84). Insulin wird in den beta-Zellen der Langerhans' Inseln des Pankreas synthetisiert und gespeichert. Das Pankreas enthält ca. 1 Million Langerhans' Inseln. Ein Gramm Drüsengewebe hat einen Insulingehalt von etwa 0,2 mg, die gesamte Bauchspeicheldrüse enthält etwa 15 mg Insulin. Die unter physiologischen Verhältnissen produzierte Insulinmenge beträgt bei einer Basalinkretion von 1 I.E./Stunde ca. 40 - 45 I.E./Tag (68, 84).

Insulin ist ein Peptidhormon (MG 5700) aus 51 Aminosäuren, die in zwei Ketten - einer A- und einer B-Kette - vorliegen. Die beiden Ketten sind durch zwei Disulfidbrücken verbunden. Eine weitere Disulfidbrücke verbindet zwei Aminosäuren der A-Kette. Die Unterschiede in der Aminosäuresequenz bei verschiedenen Spezies sind gering; sie beschränken sich auf die Aminosäuren 8, 9 und 10 der Kette A. Für die speziellen Hormonwirkungen sind wahrscheinlich die Disulfidbrücken und die Tyrosin- und Histidinreste ausschlaggebend.

Die Biosynthese des Insulins erfolgt wie die anderer Peptide. Zunächst wird Proinsulin gebildet, das aus 84 Aminosäuren besteht. Beim Proinsulin ist eine weitere Kette zwischen die A- und B-Kette eingeschoben, das C-Peptid. Proinsulin macht etwa 5 % der gesamten Insulinmenge aus; seine biologische Aktivität ist gering.

Nach tryptischer Abspaltung des C-Peptids entsteht das vollwirksame Insulin (68, 84). Nach Auffassung von LEVINE und

Mitarbeitern findet die Synthese in den Räumen des endoplasmatischen Retikulums und des Golgiapparates statt. Die Speicherung erfolgt nach dieser Theorie in doppelwandigen Granula, die entweder eigenständige Zellorganellen darstellen oder Abschnürungen des endoplasmatischen Retikulums sind (68,100).

Über die Inkretionsmechanik der mit Insulin beladenen Granula besteht heute folgende Vorstellung: Auf betazytrophe Reize hin bewegen sich die Granula auf die Zellmembran zu, verschmelzen mit ihr und geben ihren Inhalt in den Interzellularraum ab. An den Kontaktpunkten von Membran und Granula bleiben Membranausstülpungen (Mikrovilli) zurück (66, 67, 68, 100). Dieser Vorgang wird Emiozytose genannt. LEVINE (68) hält die Emiozytose oder auch "reverse pinocytosis" für den üblichen Mechanismus der Insulinfreisetzung. Es gibt allerdings Hinweise, daß eine gewisse Menge Insulin in gelöster Form durch das Zytoplasma diffundieren kann (100). Nach LEE und Mitarbeitern (67) kommen für die Bereitstellung des Insulins folgende Mechanismen in Frage:

- a) Direkter Angriff der Reizsubstanzen am Golgiapparat
- b) Einfluß auf die Umwandlung von Proinsulin
- c) Einfluß auf die Neusynthese.

MALAISSÉ und Mitarbeiter (73,75) entwickelten eine Theorie, die auf der Existenz eines mikrotubulären-mikrofilamentösen Systems aufbaut. Ausgehend von den kontraktile Spindelfasern zur Trennung der Chromosomen bei der Zellteilung vermuten sie ähnliche ultrastrukturelle Fasergebilde, die aufgrund ihrer Kontraktilität die Bewegung der Sekretgranula hervorrufen. Möglicherweise bestehen diese Filamente aus Aktin oder aktinähnlichem Material. In Analogie zur Metaphasenspindel können auch die Filamente der beta-Zelle durch Metaphasenblocker wie Colchicin und Vincristin oder durch Metaphasenstabilisatoren wie Deuterium, Äthanol und Hexylen-Glykol in ihrer Funktion behindert werden. Wie die Insulinfreisetzung auf molekularer Ebene abläuft, ist noch weitgehend unbekannt. Sicher dürfte sein, daß dabei zyklisches Adenosinmonophosphat eine wichtige Rolle spielt (71).

II. Physiologie der Insulinfreisetzung.

Der physiologische Reiz für die Freisetzung von Insulin aus dem Pankreas ist die Änderung des Blutzuckerspiegels z.B. nach Nahrungszufuhr. Auch intravenös zugeführte Glukose stellt einen Reiz für die Insulinfreisetzung dar. Andere betazytotrope Substanzen zeigen ihre stärkste Wirkung in Anwesenheit von Glukose (68, 76, 100).

Die Beziehungen zwischen Glukose- und Insulinkonzentration sind und waren Gegenstand umfangreicher Untersuchungen. GRODSKY und Mitarbeiter (44) konnten am perfundierten Rattenpankreas zeigen, daß ab einer Glukosekonzentration von 50 - 150 mg% im Perfusionsmedium die Insulininkretion proportional dem Glukosespiegel ansteigt. METZ und SELTZER (79) halten die Insulinfreisetzung der Blutzuckerkonzentration für proportional. Nach den experimentellen Befunden von PORTE und PUPO besteht dagegen eine Beziehung zwischen der Konzentrationsänderung von Glukose und der Konzentration des ausgeschütteten Insulins (83).

Nach vergleichbaren oral und intravenös verabreichten Dosen von Glukose unterscheiden sich die Seruminsulinspiegel in ihrer absoluten Höhe und im zeitlichen Ablauf der auf den betazytotropen Reiz hin erfolgten Insulinfreisetzung (39, 81). Dies läßt vermuten, daß bei oraler Applikation Stoffe beteiligt sind, welche die Insulinfreisetzung zusätzlich beeinflussen. PERLEY und KIPNIS (81) (1967) drücken das so aus: "Recent studies have indicated that factor(s) other than the arterial blood glucose level may also play an important role in determining the insulin secretory activity of the pancreatic beta-cell".

Verschiedene gastrointestinale Substanzen wie Glukagon, Sekretin, Pankreozymin und Gastrin beeinflussen das endokrine Pankreasgewebe. Diese Stoffe bewirken bereits einen Insulinanstieg im venösen Blut des Pankreas, bevor Glukose die beta-Zellen überhaupt erreicht hat (16, 39, 63, 81). Tatsächlich

konnte nachgewiesen werden, daß Extrakte aus der Duodenalschleimhaut den Blutzuckerspiegel senken (39). Ebenso wurde für die Magensalzsäure, die im Laufe des Verdauungsprozesses in geringen Mengen ins Duodenum gelangt, eine solche Wirkung vermutet. LOEW (39) und Mitarbeiter konnten jedoch für diese Vermutung keine Beweise finden.

Wie muß man sich nun die Weitergabe des betazytotropen Reizes durch Glukose oder verwandte Substanzen in vitro vorstellen? Eine Theorie postuliert das Vorhandensein spezieller Rezeptoren, deren Funktion auf einer besonderen sterischen Anordnung im Zuckermolekül beruht (Glukose, Mannose, Glukosamin).

Eine andere Theorie geht von der Beobachtung aus, daß manche Zucker ohne Glukosezusatz im Perfusionsmedium keine Insulinfreisetzung zeigen, bei bestimmten Glukosekonzentrationen im Medium allerdings eine deutliche Steigerung der Insulinkonzentration hervorrufen können.

Diese Stoffwechseltheorie sieht in Metaboliten des Zuckerstoffwechsels die eigentlichen betazytotropen Substanzen (Fruktose, Galaktose).

Gestützt wird diese Theorie durch die Beobachtung, daß Zucker wie Mannoheptulose bei völligem Fehlen und bei hohen Konzentrationen von Glukose keine Insulinfreisetzung hervorrufen. Dafür dürfte ein Einfluß der Mannoheptulose auf die Phosphorylierung von Glukose verantwortlich sein (95).

Erwähnung sollen noch die in den bisherigen Ausführungen nicht berücksichtigten Kationen erfahren. Besonderes Interesse verdienen Kalzium, Kalium und Magnesium. GRODSKY und BENNETT (44,45,46) führten Perfusionsversuche am isolierten Rattenpankreas mit wechselnder Zusammensetzung der Perfusionsmedien durch. Fehlen von Kalzium und Magnesium verringert die durch Glukose induzierte Insulinfreisetzung. Dabei scheint Kalzium das wichtigere der beiden Ionen zu sein. Alleiniger Magnesiumzusatz zum Perfusionsmedium bewirkt nur eine geringe Insulinfreisetzung. Kalium führt in einer Konzentration von 8 mVal/l zu einem Insulinanstieg auch ohne Glukose (45,66).

Die Bedeutung von Kalium und Kalzium betont auch LEVINE (68). GRODSKY erklärt die fehlende Insulinfreisetzung ohne Anwesenheit entsprechender Ionen mit einer Lähmung der Membransysteme. Hier können gewisse Parallelen zu der Ansicht von MALAISSE (75) gezogen werden, der die Verminderung der Inkretion durch einen erniedrigten Kalziumspiegel auf die Lähmung des von ihm postulierten tubulär-filamentösen Systems zurückführt.

III. Die Regulation des Blutzuckers

Eine Reihe von Geweben, das Zentralnervensystem, das Knochenmark, die roten Blutkörperchen, zum Teil auch das Nierenmark verwerten fast ausschließlich Glukose als Energieträger; diese Gewebe sind auf ein konstantes Glukoseangebot angewiesen.

Die Homöostase des Blutzuckerspiegels wird durch das ausgewogene Spiel anaboler und kataboler Stoffwechselvorgänge gewährleistet. Anabol wirkt vor allem Insulin, katabol wirken die Hormone Glukagon, Adrenalin und die Glukocorticoide. Zwischen den Mahlzeiten verbrauchen die oben genannten Gewebe ständig Glukose. Dieser Glukoseschwund im Blut wird durch äquivalenten Nachschub aus Leberglykogen ausgeglichen. Nach Fasten von einigen Stunden erschöpfen die Glykogenreserven der Leber und die Glukoneogenese liefert Ersatz für verbrauchte Glukose. Dies geschieht durch Neusynthese von Glukose aus glukoplastischen Aminosäuren, Pyruvat und Glyzerin.

Das alpha-Zell-Hormon Glukagon stimuliert dabei vor allem die Glykogenolyse, während die Glucocorticoide mehr auf die Glukoneogenese wirken und zusätzlich durch ihre eiweißkatabole Wirkung genügend Aminosäuren als Substrat für die Neubildung von Glukose liefern.

Eine überschießende Blutzuckererhöhung wird ihrerseits durch hemmende Einflüsse von Insulin auf Glykogenolyse und Glukoneogenese verhindert.

Zufuhr von Glukose vermindert den Glukagon- und erhöht den Insulinspiegel. Dadurch reduziert sich der Glukosenachschub aus Glykogenolyse und Glukoneogenese.

Steigt der Blutzuckerspiegel stärker an, strömt - induziert durch Insulin - Glukose in Muskel- und Fettgewebe ab und die Glykogendepots werden aufgefüllt. Ist dieser Prozeß abgeschlossen, wird überschüssige Glukose wiederum unter dem Einfluß von Insulin in Fett umgewandelt und als Triglyzeride im Fettgewebe abgelagert. Mit sinkendem Glukosespiegel sinkt auch der Insulinspiegel, der Glykogenspiegel steigt an und die Glykogenolyse kann erneut in Gang kommen (20, 21).

Der Energiebedarf der Muskulatur bei körperlicher Arbeit wird zunächst durch Muskel- und Leberglykogen gedeckt. Dabei wirken Glukagon und Adrenalin glykogenolytisch, Adrenalin fördert zusätzlich den Abbau von Fett und Eiweiß. Erschöpfen sich die Glykogendepots, übernimmt die Glukoneogenese die Bereitstellung von Glukose; dabei wird vor allem Laktat in Glukose umgewandelt. Bei langdauernder Arbeit wird unter dem Einfluß von ACTH und Glukocorticoiden die Neogenese gesteigert. Die sympathikotone Reaktionslage mit erhöhten Adrenalinspiegeln stellt zusätzlich durch Lipolyse Fettsäuren als Brennstoff für die Muskulatur zur Verfügung. Nach Beendigung der Arbeit bleibt unter dem Einfluß der Glukocorticoide und des Sympathicotonus die katabole Stoffwechselsituation erhalten. Der Blutzucker regelt sich erst allmählich auf den Normwert ein (20, 21).

Die Konstanterhaltung des Blutzuckers in engen Grenzen wird durch einen Regelkreis gewährleistet, in dem Glukose die Regelgröße darstellt. Ein Teil dieses Regelkreises, das rasche Reagieren des Insulinspiegels bzw. der Insulinfreisetzung auch auf kleinste Änderungen des Blutzuckerspiegels soll in den eigenen Versuchen dargestellt werden.

IV. Die Wirkungen des Insulins

Insulin ist der dominierende Faktor bei der Regulation des Blutzuckers. Relativer oder absoluter Insulinmangel führt zur Hyperglykämie bzw. zum Diabetes mellitus. Die Wirkungen des Insulins erstrecken sich aber nicht nur auf den Kohlenhydrat-, sondern auch auf den Fett- und Eiweißstoffwechsel. Die Erfolgsorgane des Insulins sind vor allem das Fettgewebe, die Skelettmuskulatur und die Leber.

Das Pankreas reagiert wie ein "Thermostat" auf Veränderungen des "Brennstoffspiegels" im Blut mit der Ausschüttung von Insulin. Insulin seinerseits signalisiert den Erfolgsorganen das jeweilige Brennstoffangebot: "satt" oder "nüchtern".

Im gesättigten Zustand, also bei hohen Insulinspiegeln, nimmt die Leber große Mengen (ca. 2/3 der Gesamtaufnahme) von Glukose auf und speichert sie in Form von Glykogen, in geringerem Umfang auch als Triglyceride. Glykogenolyse und Glukoneogenese werden dabei gehemmt. Insulin diffundiert in der Leber frei durch die Zellmembranen und entfaltet seine Wirkung an enzymatischen Reaktionen. Anders beim Fett- und Muskelgewebe: hier beeinflusst Insulin vor allem Transportvorgänge in der Zellmembran.

Die Hemmung der fetthydrolysierenden und die Aktivierung der fettsynthetisierenden Enzyme der Fettzelle durch Insulin ermöglicht in gesättigtem Zustand dem Fettgewebe die vermehrte Aufnahme von Fettsäuren und Glukose und damit die Synthese von Triglyzeriden.

Ähnlich wie in der Leber werden in der Muskulatur durch Insulin die Glykogendepots aufgefüllt: dabei nimmt die Muskulatur wesentlich weniger Glukose auf als etwa die Leber. Eine wichtige Wirkung des Insulins am Muskel ist die Erhöhung der Aminosäureaufnahme und die damit verbundene vermehrte Proteinsynthese. Im nüchternen Zustand kehren sich die oben beschriebenen Vorgänge um: die Glykogensynthese der Leber sistiert, Glykolyse und Glukoneogenese sorgen für die Homöostase des

Blutzuckers. Im Fett- und Muskelgewebe überwiegen die abbauenden Prozesse: die Hydrolyse von Triglyzeriden liefert freie Fettsäuren, der Proteinabbau im Muskel sorgt für Nachschub von Aminosäuren für die Glukoneogenese (20).

V. I n s u l i n u n d K ö r p e r g e w i c h t , A l t e r , G e s c h l e c h t u n d D i a b e t e s m e l l i t u s

a) I n s u l i n u n d K ö r p e r g e w i c h t

Von den zur Diabetesdiagnostik gebräuchlichen Glukosetoleranztests weiß man, daß sie eindeutig alters-, aber auch gewichtsabhängig sind (89).

Etliche Untersuchungen verdeutlichen, daß die Insulin-Nüchternspiegel von Adipösen signifikant höher sind als die von vergleichbaren Normalpersonen (7,14,23,61).

BAGDADE und Mitarbeiter (7) fanden eine direkte Korrelation des Nüchtern-Insulinspiegels mit dem Körpergewicht. Nach Belastung - ob oral oder parenteral - zeigen Adipöse höhere und länger anhaltende Insulinkurven als Normalpersonen (27,61,68,77,81).

Dieselbe Insulinhyperinkretion weisen auch adipöse Diabetiker auf (81,82). Aus der Ähnlichkeit der Insulinkurven nach Glukosebelastung bei adipösen Gesunden und adipösen Diabetikern, wobei die Nicht-Diabetiker normale Glukosetoleranzkurven aufweisen, schließen CERASI und LUFT (23), die beobachteten Veränderungen bei den Adipösen könnten auf einen prädiabetischen Zustand hinweisen. Die beschriebenen Verhältnisse bei Adipösen führen KARAM und Mitarbeiter (61) auf periphere Insulinresistenz zurück. Nach diesen Autoren könnte die Unempfindlichkeit auf drei Ursachen zurückzuführen sein:

a) Ein Defekt im Glukosemetabolismus - möglicherweise mit genetischer Komponente - würde einerseits eine Hyperglykämie, andererseits Hyperinsulinämie hervorrufen.

- b) Humorale Antikörper, die Insulin inaktivieren, könnten ebenso zu einer Hyperinkretion führen.
- c) Ein geschädigtes Insulinmolekül, das bei verringerter Wirkung einen höheren Serumspiegel benötigt, um seine Aufgaben zu erfüllen, könnte für die erhöhten Insulinwerte bei Adipösen verantwortlich sein.

Nach Auffassung von CAHILL (20) könnte die Verminderung peripherer Insulinrezeptoren ebenfalls zu den geschilderten Verhältnissen bei Adipösen führen.

b) Insulin, Lebensalter und Geschlecht

Welchen Einfluß übt nun das Lebensalter auf Blutzucker und Insulin aus? Die Blutzuckerkurven nach oralen Belastungstests verschieben sich mit zunehmendem Alter in den pathologischen Bereich. Diese Tatsache wurde durch Untersuchungen an großen Patientenkollektiven sowohl von SCHWARZBACH und SOKOLL (89) (500 Patienten) als auch von HAYNER und Mitarbeitern (51) in der sogenannten Tecumseh-Studie (fast 3000 Personen) eindeutig nachgewiesen.

Über das Verhalten des Insulins gibt es jedoch widersprüchliche Berichte. CLOUVERAKIS und Mitarbeiter (27) wollten ihre Untersuchungen in Analogie zu den Verhältnissen bei Adipositas verstanden wissen. Sie fanden mit steigendem Alter bei normalen Blutzuckerkonzentrationen erhöhtes Nüchterninsulin und ebenso erhöhte und länger erhöhte Werte nach Belastung. In der eben zitierten Veröffentlichung aus dem Jahre 1967 weisen die Autoren bereits auf die Arbeit von CROCKFORD und Mitarbeitern (32) hin, die zu entgegengesetzten Ergebnissen kommen. Wohl einer der neuesten Berichte zu diesem Thema stammt von ADLUNG und Mitarbeitern (2). Sie finden ebenso wie CROCKFORD bei intravenöser Glukosebelastung bei alten Patienten eindeutig verminderte Insulinspiegel. Außerdem weisen alte Menschen eine sogenannte Inkretionsstarre auf, das heißt, nach einiger Zeit (1 Stunde) ist das

Insulin im Alter absolut höher als in der Jugend. Wird jedoch das Insulin in Relation zum Blutzucker gesetzt, ergibt sich, daß bei gleichem Blutzucker im Alter weniger Insulin zur Verfügung steht. Die Ursache dafür liegt nach Meinung der Autoren in einer relativen Insuffizienz des endokrinen Pankreas. SILVERSTONE und Mitarbeiter (93), die die Beziehung von Insulin und Alter anhand intravenöser Belastungstests untersuchten, halten folgende Ursachen für diskutabel:

- a) Ungenügende Insulinfreisetzung
- b) Vermehrte Insulininaktivierung
- c) Verlust funktionstüchtigen Protoplasmas, in das der Blutzucker abströmen könnte
- d) Allgemeine Verminderung der Stoffwechselprozesse, speziell derer, die für die Elimination der Glukose aus dem Blut verantwortlich sind
- e) Störungen in der blutzuckerregulierenden Funktion der Leber
- f) Allgemeine Volumenminderung.

Aus den oben angeführten Untersuchungen geht außerdem hervor, daß es weder im Verhalten der Glukosetoleranzkurven noch in dem der Insulinkurven nach Belastung statistisch signifikante Geschlechtsunterschiede gibt.

c) Insulin und Diabetes mellitus

Über den Zusammenhang von Insulinfreisetzung und dem Verlauf der Insulinkonzentration nach verschiedenen Reizen in den zahlreichen Stadien und Formen der diabetischen Stoffwechsellage eine ausführliche Übersicht zu geben, würde ganz ohne Zweifel den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Es sollen hier nur einige Fakten beleuchtet werden, die in dem bisher Gesagten schon angedeutet wurden. Schon daraus, was oben über die Verhältnisse bei Adipositas und im Alter gesagt wurde, kann man ersehen, wie schwierig es ist, die

einzelnen Fakten isoliert zu beurteilen. Die Werte über das Verhalten des Seruminsulins stammen vorwiegend von gesunden, normalgewichtigen Versuchspersonen.

Demgemäß gestalten sich Untersuchungen beim Diabetiker schwierig, da die Veränderungen des Seruminsulins auf die diabetische Stoffwechsellaage, auf das Alter oder auf das Gewicht bezogen werden können.

YALOW und BERSON (101) sehen in den Geweben eine der Hauptursachen für den Diabetes mellitus.

Andere (7,82,92) stimmen mit dieser Auffassung nicht überein. Sie halten eine verringerte Insulinfreisetzung für ausschlaggebend. Diese Meinung drücken auch WILLIAMS und ENSINCK (100) in der "Banting Gedächtnis Vorlesung" aus:

"Bei Diabetikern bestehen Abnormitäten in Hinsicht auf die Geschwindigkeit, den Betrag und die Dauer der Insulinfreisetzung nach bestimmten Stoffen."

REAVEN und Mitarbeiter (85) verglichen drei Gruppen von Versuchspersonen: Stoffwechselgesunde, Patienten mit leichtem und schwerem Diabetes mellitus. Sie untersuchten die Probanden in den letzten neunzig Minuten einer Glukoseinfusion von 180 Minuten Dauer, wo sich in Bezug auf Blutzucker und Insulin ein Gleichgewichtszustand eingestellt hatte. Die Nüchternwerte des Blutzuckers und des Insulins lagen bei den Patienten mit schwerem Diabetes mellitus höher als bei denen mit einem leichten Diabetes mellitus und bei diesen wieder höher als bei Normalpersonen. Dasselbe gilt auch für "steady-state"-Werte des Blutzuckers. Die Insulinwerte im "steady-state" waren bei den Patienten mit leichtem Diabetes mellitus am höchsten. Bei denen mit schwerem Diabetes mellitus lagen sie nur unwesentlich höher als bei den Normalpersonen. Dies zeigt, daß die verschiedenen Stadien des Diabetes mellitus scharf getrennt werden müssen. Das oben beschriebene Verhalten drängt die Überlegung auf, ob es nicht im Verlauf des Diabetes mellitus zunächst zu einer relativen Hyperinkretion, später zu einem Insulinmangel kommt.

CERASI und LUFT (23) berichten von ähnlichen Ergebnissen bei Patienten mit leichtem Diabetes mellitus, die höhere und lang anhaltende Insulinkonzentrationen aufweisen.

Aus diesen kurz angedeuteten und beileibe nicht annähernd vollständigen Aspekten sieht man, daß man auch heute noch nichts Endgültiges über die Pathophysiologie des Diabetes sagen kann.

VI. S u l f o n y l h a r n s t o f f e

a) Historischer Überblick

Bald nach der Entdeckung des Insulins begann man nach anderen Stoffen zu suchen, die in ihrer Wirkung dem Insulin vergleichbar waren. Die Suche erwies sich lange Zeit als erfolglos. Fast kurios muten heute Versuche an, mit Extrakten aus Hefe, Blaubeeren, Bohnen und Hafer den Blutzucker zu senken (42,70). Auch organische und anorganische Verbindungen wurden in grosser Zahl untersucht. HILL (42,53) untersuchte 1950 in einer großangelegten Studie etwa 250 Substanzen auf insulinähnliche Aktivität - ohne Erfolg.

Es waren deutsche Forscher, die dem erfolglosen Suchen 1955 ein Ende bereiteten. ACHELIS und HARDBECK (1), BERTRAM, BENDFELD und OTTO (13), FRANKE und FUCHS (41) fanden die erste auch oral zu verwendende blutzuckersenkende Substanz, abgeleitet von den Sulfonamiden. Allerdings dürften diese Deutschen nicht die Ersten gewesen sein, die den blutzuckersenkenden Effekt von Sulfonamiden beobachteten. Bereits 1942 berichtete JANBON über schwere Hypoglykämien, ja sogar über zwei Todesfälle nach dem Sulfonamid IPTD (42,57,64,69). Umfassende Untersuchungen über das IPTD (p-amino-benzol-sulfonamide-isopropylstriodiazole) stellte schon vor 1955 LOUBATIERES (69,72) an und er kam zu folgendem Ergebnis: "The mechanism of hypoglycemic activity is the excitation of the beta-cell to release insulin, and the hypoglycemia itself is due to the released insulin."

Er ahnte auch bereits die Verwendbarkeit der neuen Substanzen voraus: "It is logical to suspect that such hypoglycemic agents may be useful to some degree, which must be evaluated in the treatment of certain forms of diabetes mellitus." (42, 1946) .

In der Folgezeit wurden durch konsequente Weiterentwicklung Stoffe hergestellt, die die bakteriostatische Wirkung der Sulfonamide völlig verloren haben, bei denen aber der antidiabetische Effekt in den Vordergrund getreten ist. Man gelangt zu Verbindungen wie Carbutamid (BZ 55), Chlorpropamid und Tolbutamid (D 860), die heute unter der Bezeichnung "alte Reihe" zusammengefaßt werden und zu den neueren Verbindungen Glibenclamid (HB 419) und Glibornurid (Ro 6-4563) .

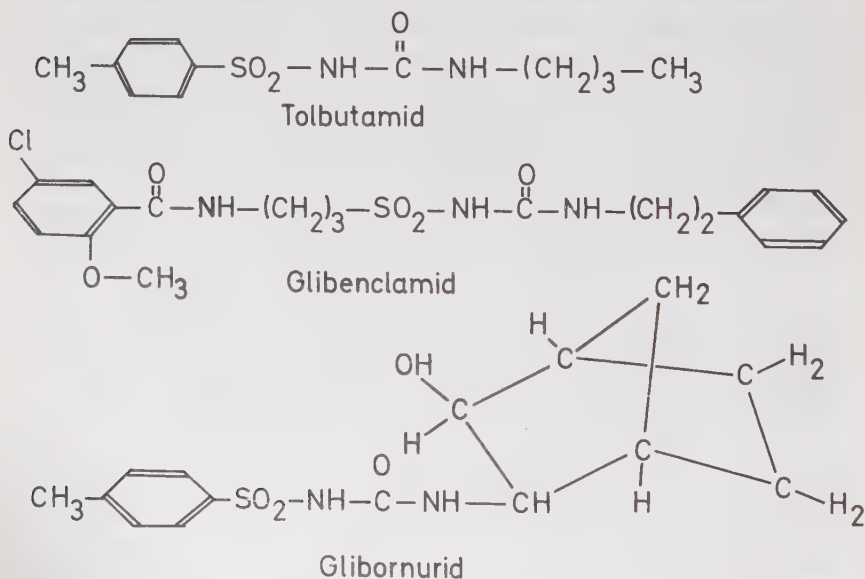


Abb.: 1

Strukturformeln verschiedener Sulfonylharnstoffe

b) Wirkungsmechanismus der Sulfonyl-Harnstoffe

1. Substanzen der ersten Generation

Die ersten Erkenntnisse über die neuen Substanzen sammelte man an den klassischen Untersuchungsobjekten, pankreatektomierten (5,28,40,42,56,69,72,87) oder alloxandiabetischen Tieren (12,28,42,69). In beiden Versuchsanordnungen zeigten Sulfonylharnstoffe keine Wirkung. Dies konnte auch am Menschen nachgewiesen werden (28). Ebenso ist der juvenile Diabetes, der ja in den allermeisten Fällen ein Insulinmangeldiabetes ist, kein Anwendungsgebiet für Sulfonylharnstoffe. Demnach können sie nur in Anwesenheit von inkretionsfähigem Pankreasgewebe eine Wirkung entfalten.

Untersuchungen am Pankreas-Perfusionsmodell zeigen nach arterieller Carbutamidzufuhr eine Senkung der Glukosekonzentration und einen Anstieg der Insulinkonzentration im Perfusionsmedium (87). Diese und andere Untersuchungen (9,12,18,22,26,28,29,30,69,74,87,88,91,96,103) zeigen die Hauptwirkung der Sulfonylharnstoffe: sie setzen vermehrt Insulin aus den beta-Zellen frei und führen so zur Blutzuckersenkung.

Wie man sich diese Insulinabgabe nach Tolbutamid vorzustellen hat, haben LEE (67) und CURRY (33) in elektronenmikroskopischen Untersuchungen dargelegt. Beide Autoren finden nach Tolbutamidgabe einen raschen, steilen Anstieg von Insulin, der nicht von einer zweiten Phase gefolgt ist. Elektronenmikroskopisch können während der "early phase" keine morphologischen Veränderungen nachgewiesen werden. Erst bei langdauernden Versuchen ist eine Degranulation der beta-Zelle festzustellen (30,33,67).

Umfangreiche Untersuchungen liegen über mögliche Wirkungen der Sulfonylharnstoffe außerhalb der beta-Zelle vor. Eine periphere Wirkung im Sinne einer Erhöhung der Permeabilität der Membranen für Glukose ist nicht vorhanden (5,12,26,29,49,62,69,87,91,99,102,103). BUTTERFIELD und Mitarbeiter (19)

halten eine Senkung der Membranschwelle für Glukose für möglich. Ob durch Sulfonylharnstoffe eine Erhöhung der peripheren Insulinsensibilität stattfindet, wird von manchen Autoren bejahrt (12,28,40), in neueren Veröffentlichungen aber widerlegt (103). Ohne Zweifel spielt für die Wirkung der Sulfonylharnstoffe die Leber eine nicht zu übersehende Rolle. Die überwiegende Zahl der Forscher, die sich mit diesem Problempunkt beschäftigt haben, kommt zu übereinstimmenden Ergebnissen: Sulfonylharnstoffe verringern die Glykogenolyse in der Leber (5,6,10,12,18,28,42,69,87,96,98,103).

Wie soll nun die Verringerung des Glukoseauswurfs aus der Leber vonstatten gehen? Ist es die Wirkung von Adrenalin und Glukagon, die - wie BERSON und YALOW vermuten - von Sulfonylharnstoffen abgeschwächt wird? Dazu gibt es bejahende (87) und ablehnende (18,28) Stimmen.

Die Mehrzahl der Veröffentlichungen tendiert dahin, eine Störung der Glukose-6-Phosphatase als Ursache für die verminderte Glykogenolyse anzusehen (12,28,50,69). Ein anderes Enzym, die Phosphoglucomutase, scheint dabei ebenfalls eine gewisse Rolle zu spielen (12). Ob durch Sulfonylharnstoffe eine Hemmung der Insulinase stattfindet, ist noch ungeklärt. Viele Autoren erwähnen diese Möglichkeit, doch eine klare Aussage darüber konnte noch nicht gefunden werden (12,18,28,42,69,96). Lediglich BERSON und YALOW (12) stützen die Annahme durch Beobachtung einer Hemmung der Insulinase bei allerdings äußerst hohen Konzentrationen von Tolbutamid.

Neben der Insulinfreisetzung durch Sulfonylharnstoffe gibt es möglicherweise extrapankreatische Wirkungen, die aber in ihrer Bedeutung in keiner Relation zur Hauptwirkung stehen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß viele für möglich gehaltene extrapankreatische Einflüsse in Wirklichkeit durch Insulin hervorgerufen werden.

Die Frage, ob Sulfonylharnstoffe einen Einfluß auf den natürlichen Gegenspieler des Insulins, das Glukagon, haben oder

sogar auf die alpha-Zelle toxisch wirken, muß nach den vorliegenden Berichten verneint werden. In diesem Sinne sprechen histologische Untersuchungen von CREUTZFELD und FENTER (30), die nach Tolbutamid- und Carbutamidbelastung keine morphologischen Veränderungen der alpha-Zelle feststellen konnten.

Auch für einen beschleunigten Glukagonabbau gibt es keinen Anhalt (12, 18, 28, 31, 55, 69, 87).

Eine Verminderung der Glukoseresorption im Darm wurde beobachtet (12); andere konnten diese Beobachtung nicht nachvollziehen (18).

2. Glibenclamid / HB 419

Die Hauptunterschiede zwischen Glibenclamid und dem Hauptvertreter der "alten Reihe", dem Tolbutamid, hinsichtlich Wirksamkeit, Wirkungseintritt, Wirkungsdauer und der Höhe der Blutzuckersenkung sollen im Folgenden kurz dargestellt werden.

Mit der Wirksamkeit beschäftigten sich insbesondere die Arbeitsgruppen um PFEIFFER und LOUBATIERES. Nach ihren Angaben ist Glibenclamid beim Kaninchen 1000-2000 mal, beim Hund 150-440 mal, bei der Ratte 40 mal, beim Meerschweinchen 25 mal, bei der Maus 100 mal und beim Menschen 450-500 mal so wirksam wie Tolbutamid. Die Streubreite der Angaben ergibt sich aus den unterschiedlichen Versuchsanordnungen und -bedingungen. Der Wirkungseintritt von Glibenclamid erfolgt langsamer, die Wirkungsdauer ist aber wesentlich länger als die von Tolbutamid. Darüber hinaus verliert Glibenclamid seine insulinfrei-setzende und blutzuckersenkende Wirkung auch bei wiederholter Applikation nicht. Für die praktische Anwendung heißt das: Glibenclamid senkt den Blutzucker in geringeren Dosen als Tolbutamid, die Neigung zu Hypoglykämien ist verringert und die Wirksamkeit bleibt auch bei Langzeitbehandlung erhalten (52).

3. Glibornurid (Ro 6-4563)

Glibornurid wirkt prinzipiell wie die anderen bekannten Sulfonylharnstoffe. Nach oraler oder parenteraler Verabreichung kommt es überwiegend durch Stimulation der Insulinfreisetzung zum Abfall des Blutzuckers bei Gesunden und zur Besserung der Hyperglykämie und Glukosurie bei Diabetikern.

Nach oraler Verabreichung wird Glibornurid zu 91 % im Darm resorbiert; die maximale Wirkstoffkonzentration wird nach 2-4 Stunden erreicht. Die biologische Halbwertszeit beträgt ca. 8 Stunden.

Glibornurid wird in der Leber zu inaktiven Metaboliten abgebaut. Nebenbei hat Glibornurid in der Leber auch einen ausgeprägten antilipolytischen Effekt. Die Ausscheidung erfolgt zum überwiegenden Teil durch die Niere, aber auch über Galle und Darm, - hier besonders bei eingeschränkter Nierenfunktion. Die Toxizität und die Rate der Nebenwirkungen von Glibornurid sind gering. Als häufigste Nebenwirkungen (unter 1 %) werden gastrointestinale Störungen, Pruritus und Hypoglykämie angegeben. Laborbefunde bleiben durch Glibornurid unbeeinflusst.

Erste registrierbare Blutzuckersenkungen werden schon bei einer einmaligen Dosis von 2,5 mg beobachtet. Die therapeutischen Dosen liegen bei 5 - 75 mg. 10 mg Glibornurid entsprechen bei Gesunden einer Dosis von 1000 mg Tolbutamid; dieselbe Wirkung kann durch 25 mg bei Diabetikern erzielt werden.

DÖRFLER und Mitarbeiter (36) beschäftigten sich mit der Dosisabhängigkeit von intravenös injiziertem Glibornurid und der freigesetzten Insulinmenge. Sie fanden für die Frühphase weder bei den Seruminsulinspiegeln noch bei den freigesetzten Insulinmengen eine lineare dosisabhängige Beziehung. Nach diesen Versuchen erfolgt eine maximale Insulinfreisetzung bereits bei einer Dosis von 10 mg Glibornurid.

DUBACH und Mitarbeiter (38) beobachteten eine maximale Senkung des Blutzuckers nach 50 mg Glibornurid bei oraler Applikation. Jede weitere Dosissteigerung bewirkt keine Erhöhung der maximalen Wirkung, sondern nur eine Wirkungsverlängerung (9, 11, 17, 35, 36, 38, 54, 86, 104, 105).

VII. Versuchsanordnungen und deren Ergebnisse

Im folgenden soll das Augenmerk verstärkt auf solche Experimente gerichtet werden, die sich mit den quantitativen Aspekten des Blutzucker-Insulin-Systems beschäftigen.

Es wurden viele Versuchsanordnungen erstellt, die, überblickt man sie im Ganzen, keine einheitliche Aussage zulassen. Es ist daher unumgänglich, zwischen den "per os Versuchen", den Versuchen mit parenteraler Applikation, den Tierversuchen und den Versuchen mit Organen oder Organteilen in vitro und in vivo zu unterscheiden. Welche Versuchsanordnung zu welchem Zweck gewählt wird, liegt immer in der Intention des jeweiligen Untersuchers - je nachdem, ob er unübersichtliche aber physiologische oder klar durchschaubare, aber letzten Endes unphysiologische Verhältnisse schaffen will. Danach muß sich auch die Beurteilung und die Kritik der Ergebnisse richten.

a) Orale Glukosebelastung

Wie entscheidend allein der Zufuhrweg der Glukose für die Höhe des Insulinspiegels ist, darauf weisen PERLEY (81), ELRICK (39) und McINTYRE (78) hin. Orale Standard-Glukose-Toleranz-Tests mit Glukosemengen von 50 g oder - wie heute üblich - 100 g sind zur Aufklärung einer diabetischen Stoffwechsellaage schon lange in Gebrauch. Die graphische Auswertung der Blutzuckerwerte dieser Toleranztests ergibt die bekannten Belastungskurven. Dabei sind folgende Grenzwerte von Bedeutung:

Bei normaler Glukosetoleranz soll der Nüchternblutzucker weniger als 110 mg%, der 30- und 60-Minuten-Wert nach 100 g Glukose weniger als 180 mg% und der nach 120 Minuten weniger als 120 mg% betragen (16).

Welchen Veränderungen unterliegt aber der Plasmainsulinspiegel nach oral applizierter Glukose? Nach BUCHANAN und McKIDDIE (16) erreicht das Insulin nach 50 g Glukose innerhalb einer Stunde seinen höchsten Wert; nach zwei Stunden ist der Insulinspiegel wieder auf seinen Nüchternwert abgefallen. Jedoch nicht bei allen Probanden verläuft die Kurve gleichartig. Die Autoren stellten drei Gruppen auf, charakterisiert nach ihrem "Insulinverhalten": frühe, mittlere und späte "Insulin responders". Die Blutzuckerkurven der drei Gruppen unterscheiden sich in der Form nicht wesentlich voneinander. Auch andere Autoren wie BAGDADE und Mitarbeiter (7) sowie PERLE und Mitarbeiter (82) kommen zu ähnlichen Resultaten.

Die Werte des Plasmainsulins nach oraler Glukoseaufnahme zeigen einen früher einsetzenden, höheren und länger anhaltenden Insulinspiegel. Der mittlere Insulinspiegel ist nach oraler Glukoseapplikation 37 % (39) beziehungsweise 30-40 % (81) höher als nach intravenöser Zufuhr. Absolute Werte in mikroE/ml anzugeben erscheint nicht sinnvoll, da ihre Höhe sehr stark von der jeweils angewandten Methode abhängt.

Es müssen also auch andere Faktoren auf die Stimulierung der Insulininkretion einwirken als nur der arterielle Blutglukosespiegel. Auf Substanzen, die dafür verantwortlich sein könnten, wurde weiter oben ausführlich eingegangen.

b) Insulin nach intravenöser Glukosezufuhr am lebenden Tier und am Menschen

Die parenterale Zufuhr von Glukose hat den großen Vorteil, genau steuerbar zu sein; damit ergibt sich auch die Möglichkeit einer exakten Bilanzierung.

Die Beurteilung von Versuchen mit intravenöser Glukosezufuhr ist insofern schwierig, da sich die einzelnen Experimente in vielen Punkten voneinander unterscheiden.

Diese Unterschiede beziehen sich auf die Dosis, die Dauer der Glukosezufuhr und auf den Ort der Blutentnahme, sowie auf die Art der Versuchspersonen. In der Literatur finden sich Angaben über eine Vielzahl von Dosierungen, von denen nur einige herausgegriffen werden sollen: 25 g über 2 min. (15), über 3 min. (94), über 3-4 min. (97) und über 4 min. (3), fünfmal 5 g in Abständen (83), 20 mg/kg KG/min. (77), 6 mg/kg KG/min., 0,33 g/kg KG (77) und 1 g/kg KG/10 min. (58,59).

KANAZAWA und Mitarbeiter (58,59) führten mit einer Dosis von 1 g/kg KG/10 min. Versuche an Hunden durch, bei denen sie gleichzeitig Blut aus einer peripheren Vene, aus der V. hepatica und der V. pancreaticoduodenalis sup. entnahmen. In der Pankreasvene wurden höhere Nüchternspiegel und höhere Werte nach Belastung als in der Lebervene und in der V. femoralis gefunden. Das "Insulinprofil" einer peripheren Vene ist k e i n "Abklatsch" des Profils einer "zentralen" Vene.

Auch METZ (79) benutzt bei seinen Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen der Freisetzungsrates von Insulin und dem Blutzuckerspiegel die V. pancreaticoduodenalis zur Blutentnahme. In diesem Experiment zeigt sich - möglicherweise aufgrund der pankreasnahen Blutentnahme - ein eindeutig linearer Zusammenhang zwischen Insulin- und Blutzuckerspiegel. Beim Menschen gestalten sich diese Versuche naturgemäß schwieriger. Die venöse Entnahme ist die einzige Möglichkeit der Blutentnahme, die ohne größere Belastung für den Probanden einhergeht.

MALHERBE und Mitarbeiter (77) infundierten Stoffwechselgesunden, Übergewichtigen und latenten Diabetikern nach einer Startinjektion (0,33 g/kg KG/3 min) pro Minute 20 mg/kg Glukose. Sie beobachteten bei den Normalpersonen einen raschen und steilen Anstieg des Blutzuckers, der gegen Ende des Versuchs

wieder absank. Das Insulin stieg rasch an, fiel wieder ab und erhöhte sich bis zum Ende des Versuchs. Dieses Phänomen der biphasischen Insulinfreisetzung wurde schon von GRODSKY am isolierten Rattenpankreas beobachtet. MALHERBE führt diese biphasische Insulinfreisetzung auf folgenden Mechanismus zurück: während der "early phase" wird vom Pankreas gespeichertes Insulin freigesetzt, während das Insulin der "second phase" neusynthetisiertes Insulin darstellt.

Bei Adipösen wurden ebenfalls zweigipflige Insulinkurven gefunden. Adipöse erreichten in der frühen und in der späten Phase höhere Insulinwerte. Der Blutzucker fiel bis zum Ende des Versuchs nicht ab.

Bei latenten Diabetikern stiegen die Blutzuckerwerte rasch an und blieben bis zum Ende des Versuchs auf der einmal erreichten Höhe. Das zweigipflige Insulinverhalten war nur angedeutet vorhanden. Insgesamt waren die Insulinwerte niedriger als bei Normalpersonen.

PORTE und PUPO (83) kommen - mit anderer Versuchsanordnung - zu ähnlichen Ergebnissen. Sie beobachteten bei langdauernder Glukoseinfusion und zwischengeschalteten Glukoseinjektionen ein biphasisches Verhalten der Insulinkurven. Die Autoren postulieren ein "two pool model" für die Insulinfreisetzung. Ebenso wie MALHERBE sind sie der Meinung, daß gespeichertes, sofort verfügbares Insulin für die frühe Phase verantwortlich sei. Die frühe Phase soll von der zugeführten Glukosemenge, den basalen Insulinwerten und der Größe des Speicherpools abhängen. Die späte Phase ist ihrer Meinung nach mehr an den Glukosemetabolismus und an die Insulinsynthese gekoppelt.

SIMPSON aus der Arbeitsgruppe um GRODSKY untersuchte die frühe Phase der Insulinfreisetzung anhand verschiedener Provokationstests (Glukose, Glukagon, Glukose + Glukagon) bei verschiedenen Personengruppen (Stoffwechselgesunde, potentielle Diabetiker mit einem oder zwei diabetischen Elternteilen, normalgewichtige manifeste Diabetiker) (94).

Die Untersuchungen wurden in der Absicht durchgeführt, die frühe Phase der Insulinfreisetzung als diagnostisches Mittel in ihrem Wert zu überprüfen.

Bei den potentiellen Diabetikern lagen die Insulinwerte in der frühen Phase deutlich niedriger als bei den Normalpersonen. Sechzig Prozent der potentiellen Diabetiker zeigen bei dieser Untersuchung verminderte Insulinwerte in der frühen Phase, während orale Belastungstests noch normal ausfallen. CERASI und LUFT (23,24,25) fanden bei Diabetikern eine starke Beeinträchtigung der "early phase". Sie ist nach Meinung der Autoren der erste nachweisbare Defekt in der Empfindlichkeit der beta-Zelle.

Die Entwicklung des Diabetes verläuft nach SIMPSON in Bezug auf die frühe Phase der Insulinfreisetzung wie folgt: "In the course of development of diabetes there is a change from normal early insulin release to a phase of diminished insulin release with normal glucose tolerance, and further to a final stage of decompensation with both insulin release and glucose tolerance markedly decreased."

Eine der aufschlußreichsten Arbeiten über den Zeitverlauf und über das Verhältnis von peripherer und "zentraler" früher Phase der Insulinfreisetzung stammt von BLACHARD und NELSON (15). Sie sehen keine Möglichkeit, eine exakte Aussage über den Verlauf der frühen Phase im peripheren Blut zu treffen: "Insulin concentrations in peripheral veins may not accurately reflect pancreatic secretion, however, since insulin is secreted into the portal system and must traverse the hepatic bed before reaching the periphery."

Um möglichst pankreasnahe Blutproben zu erhalten, präparierten sie in Lokalanästhesie die V. umbilicalis und schoben über diese Vene einen Katheter bis in die Pfortader. In einer Zeitspanne von zwei Minuten infundierten sie 25 g Glukose in eine periphere Vene. Die Blutentnahmen erfolgten gleichzeitig aus

der Pfortader und einer peripheren Vene. Die Nüchternwerte von Insulin unterschieden sich um das Zweifache. Die Spitzenwerte von Insulin in der Pfortader lagen zehnmal so hoch wie in der peripheren Vene.

Eine bis drei Minuten nach Beginn der Glukoseinfusion stieg das Plasmainsulin an, erreichte kurz darauf seinen höchsten Wert und nach fünf Minuten einen Tiefstand. Bis zum Ende des Versuchs stiegen die Werte an. Die Profile der peripheren Werte haben *keinen* biphasischen Verlauf; die Insulinwerte sind zu jedem Zeitpunkt des Versuchs niedriger als in Proben der Pankreasvene. Die höchsten Werte im peripheren Blut finden sich nach fünf Minuten, als die Kurve des portalen Insulin ihren Tiefpunkt erreicht.

Die oben erwähnten Berichte - insbesondere der letzte - zeigen, daß es, will man die frühe Phase der Insulininkretion darstellen, unumgänglich ist, möglichst nahe am Pankreas Blut zu entnehmen. Je weiter man sich von der Bauchspeicheldrüse entfernt, desto mehr verschiebt sich das Bild der Insulinfreisetzung und desto schwächer wird der biphasische Charakter.

c) Insulinfreisetzung - hervorgerufen durch Glukose in "in vitro"-Versuchen

ANDERSON und LONG (4) führten 1947 einen grundlegenden Versuch durch; sie untersuchten isolierte Rattenpankreatata in vitro. Am isolierten Pankreas führt Glukose im Perfusionsmedium zur Insulinfreisetzung.

In der Folgezeit war es besonders die Arbeitsgruppe um GRODSKY (33,44,46,67), die sich mit dem Problem der Insulinfreisetzung an isolierten Pankreatata beschäftigten.

GRODSKY und Mitarbeiter (44) stellten die Vorzüge von Perfusionsmodellen deutlich heraus. Durch Perfusionsversuche können

- a) sekundäre Wirkungen, die sich aus Änderungen der Leber-, Hypophysen- und Nebennierenrindenfunktion ergeben, ausgeschaltet werden,
- b) die zur Untersuchung angewandten Stoffe im Perfusionsmedium in gleichbleibender Konzentration gehalten werden und
- c) das Insulin unterliegt keinen abbauenden Prozessen.

Die Autoren beobachteten ab einer Konzentration von etwa 50 mg% Glukose im Perfusionsmedium den Beginn der Insulinfreisetzung; ihre Rate stieg mit Erhöhung der Glukosekonzentration kontinuierlich an. Parallel zur Glukosekonzentration und Insulinfreisetzung beobachteten sie eine zunehmende Degranulation der beta-Zellen. Die Insulinkurven zeigten keinen biphasischen Verlauf. Da die Inkretionsrate die Syntheserate überstieg, kamen sie zu dem Ergebnis, daß zwei Faktoren an der Insulinfreisetzung beteiligt sein mußten, die Neusynthese und die Abgabe von präformiertem Insulin.

Der Zusammenhang zwischen gespeichertem und neusynthetisiertem Insulin beschäftigte dieselben Autoren in einer späteren Arbeit aus dem Jahre 1967 (46). Dem Glukoseanstieg in der Perfusionsflüssigkeit bei einer zweiminütigen Glukosebelastung folgte im Abstand von 30-60 Sekunden der Insulinanstieg. In derselben Zeit nach dem Glukosegipfel konnte auch das Maximum der Insulinfreisetzung registriert werden. Dreißig Sekunden nach dem Insulingipfel waren die Insulinwerte wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt.

Bei zehn Minuten dauernden Glukosebelastungen fanden sie dieselben Verhältnisse vor, obwohl der Blutzucker während der ganzen zehn Minuten auf gleicher Höhe blieb. Es konnte lediglich ein leichter Anstieg nach der ersten Insulinausschüttung beobachtet werden. Sowohl bei zwei- als auch bei zehnminütiger Glukoseinfusion konnte die frühe Phase sichtbar gemacht werden, während die späte Phase nur schwach in Erscheinung trat.

Wird dem Perfusionsmedium Puromycin - eine Substanz, die die Proteinsynthese zu 90-95 % unterdrückt - beigelegt, zeigt sich keine Wirkung auf eine der beiden Phasen. Diese Tatsache veranlaßte die Untersucher zu der Feststellung, daß beide Phasen durch präformiertes, gespeichertes Insulin hervorgerufen werden. Während einer Glukosebelastung findet keine Erhöhung der Insulinsynthese statt. Aufgrund ausgedehnter mathematischer Analysen stellten sie für das Verhalten der Insulinfreisetzung zwei Thesen auf:

- a) Die Inkretionsrate ist eine direkte Funktion der Glukosekonzentration.
- b) Die Glukosekonzentration steht in direkter Beziehung zu einer "feedback inhibition", d.h. der Insulinabfall zwischen der ersten und zweiten Phase ist durch eine Refraktärperiode des Pankreasgewebes bedingt.

In weiteren Versuchen konnte diese Arbeitsgruppe (33) dazu neue Erkenntnisse liefern. Diesmal perfundierten sie Glukose in einer Zeit von 60 Minuten. Sie erhielten Insulinkurven, die eine deutliche erste Phase mit einer Dauer von zwei Minuten und eine deutliche zweite Phase zeigten. Letztere begann 5 bis 7 Minuten nach Infusionsbeginn und die Insulinfreisetzung stieg bis zum Ende der Infusion weiter an.

Neue Puromycin-Versuche bestätigten die bisherigen Erfahrungen in Bezug auf die erste Phase. Sie wurde durch Puromycin in keinem Falle beeinflußt. Ändern mußten die Autoren ihre bisherige Meinung über die zweite Phase. In exakteren Versuchen zeigte sich, daß Puromycin sehr wohl einen Einfluß auf die "second phase" hat. Sie kann jedoch nicht ganz unterdrückt werden. Aus diesen Beobachtungen zogen sie den Schluß, daß an der zweiten Phase neusynthetisiertes Insulin zu einem Drittel beteiligt sei. Eine weitere Veröffentlichung der Arbeitsgruppe um GRODSKY (67) beschreibt ähnliche Ergebnisse. In ihr wird die Auffassung bestätigt, daß die zweite Phase nur teilweise durch Puromycin gehemmt werden kann und daß die Menge

des neugebildeten Insulins in keinem festen Verhältnis zur Menge des ausgeschütteten Insulins in der zweiten Phase steht. An der Insulinausschüttung in der späten Phase sind nach dieser Meinung mehrere Faktoren beteiligt:

- a) Ausschüttung gespeicherten Insulins aus speziellen beta-Granula
- b) Freisetzung weiterer Insulinvorräte aus den Golgi-Zisternen
- c) Umwandlung von Proinsulin in biologisch aktives Insulin
- d) Neusynthese von Insulin.

Für die Punkte a) - c) ist keine Neusynthese notwendig. Falls diese Mechanismen zutreffen, könnte die freigesetzte Menge präformierten und gespeicherten Insulins tatsächlich zwei Drittel der gesamten Insulinmenge während der zweiten Phase betragen.

- d) Insulin nach intravenöser Zufuhr von Sulfonylharnstoffen

Die Versuche, die mit Sulfonylharnstoffen im Hinblick auf das Verhalten der Insulinfreisetzung gemacht wurden, erbrachten alle das nämliche Ergebnis: Nach etwa 30 Sekunden steigt das Plasmainsulin an. Es erreicht in der zweiten Minute den Höchstwert und fällt wieder rasch ab. Dieser "early phase" folgt nach Anwendung von Sulfonylharnstoffen keine "second phase". Die erste Phase nach Sulfonylharnstoffen unterliegt demnach dem gleichen Mechanismus wie die Insulinfreisetzung nach Glukose, die zweite Phase muß sich jedoch grundlegend von der nach Glukose unterscheiden. Dies bestärkt die schon eingangs erwähnte Vermutung verschiedener Autoren, daß weniger die Konzentration der Glukose, sondern vielmehr der Glukosemetabolismus in der beta-Zelle das auslösende Moment für die Insulininkretion darstellt (5,33,46,62,67).

C. FRAGESTELLUNG

Wir stellten uns bei unseren eigenen Versuchen die Aufgabe, die frühe Phase der Insulinfreisetzung nach unterschiedlich langen Glukoseinfusionen derselben Zusammensetzung (0,5 g Glukose/kg Körpergewicht/Stunde) und nach Injektionen eines neuen Sulfonylharnstoffderivates verschiedener Dosierung (Glibornurid, Glutril^R) an vorwiegend stoffwechselgesunden Normalpersonen zu untersuchen.

Wir erweiterten unsere Untersuchungen - im Sinne einer Kasuistik - durch Versuche an zwei Patienten; der eine litt an einer chronischen Pancreatitis, der andere an einem lipathropischen Diabetes mellitus.

Inwieweit unsere Untersuchungen einen praktischen Wert haben könnten, mag folgende kurze Überlegung aufzeigen:

In den oben geschilderten Versuchen zeigte sich, daß die Insulinkurven starken individuellen Schwankungen unterworfen sind. Im Verhalten besonders der frühen Phase bei Übergewichtigen, latenten Diabetikern und manifesten Diabetikern lassen sich deutliche Unterschiede im Vergleich zu Normalpersonen feststellen.

Kann deshalb die Bestimmung der frühen Phase möglicherweise zu einem früheren Zeitpunkt Aufschluß über die Entwicklung einer diabetischen Stoffwechsellage geben als das derzeit mit oralen Glukose-Toleranz-Tests möglich ist?

D. VERSUCHSANORDNUNG, METHODEN UND ERGEBNISSE

I. Versuchsanordnung

Untersucht wurden elf freiwillige Versuchspersonen. Neun von ihnen waren nach eigenen Angaben gesund; ein Diabetes mellitus war in keinem Fall in der Familie bekannt. Ein Proband (M.K.) hatte vor Jahren eine Gelbsucht unklarer Genese durchgemacht. Zwei weitere Probanden waren Patienten der Medizinischen Poliklinik der Universität München. Der eine (T.O.) gelangte zur stationären Aufnahme wegen einer chronischen Pankreatitis im akuten Schub, der andere (S.J.) - der einzige weibliche Proband - wegen eines schweren lipatrophischen Diabetes mellitus. Die Versuchspersonen hatten ein Alter von 20 bis 59 Jahren. Der überwiegende Teil (8 Probanden) war zwischen 20 und 30 Jahren alt. Das Gewicht der Versuchspersonen schwankte zwischen 57 kg und 92 kg. Die Größe schwankte von 164 cm bis 185 cm. Von den elf untersuchten Probanden wurden acht Personen ausgewählt und deren Untersuchungsergebnisse genauer analysiert. Die Daten von drei untersuchten Personen konnten wegen Schwierigkeiten bei der Blutentnahme und wegen labortechnischer Fehler nicht ausgewertet werden.

Tabelle I: Alter, Gewicht, Größe der Versuchspersonen

Proband	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)
S. P. (+) (++)	25	66	171
T. O. (++)	59	57	170
S. J. (++)	18	34	163
M.H.-J. (++)	25	74	173
H. W.	25	68	164
W. G.	22	83	183
M. K.	26	77	181
P. Dan	20	69	185

(+) Proband wurde dem Versuch zweimal unterzogen
(++) Versuche mit Sulfonylharnstoff

Die Versuche wurden am Morgen nach nächtlichem Fasten durchgeführt. Die Probanden wurden angehalten, größere körperliche Anstrengungen zu vermeiden und nicht zu rauchen.

Am liegenden Probanden wurde unter sterilen Bedingungen in lokaler Anästhesie die Arteria brachialis in der Regio cubiti mit einer Cournand-Verweilkanüle punktiert. Nach der Arterienpunktion wurde bei den Versuchen mit Glukoseinfusion am anderen Arm eine Vene mit einer Braunüle punktiert. Die Braunüle wurde anschließend mit Ringerlösung zur Sicherung des venösen Zugangs durchspült, bis die Glukoseinfusion begann.

In unserer Versuchsreihe führten wir zwei grundsätzlich verschiedene Versuche durch. In fünf Fällen (eine Person wurde zweimal untersucht) injizierten wir in eine Vene das Sulfonylharnstoffderivat Glibornurid (Glutril^R, Ro 6-4563). In drei Fällen war die Dosierung 25 mg, in einem Fall 50 mg. Die doppelt untersuchte Versuchsperson erhielt im Abstand von 35 Tagen zunächst 10 mg, dann 25 mg Glibornurid. Bei diesen Versuchen wurde Glibornurid bolusartig injiziert.

Bei sieben weiteren Versuchen infundierten wir Glukose in einer Dosierung von 0,5 g pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde. Die Dauer der Infusion war in drei Fällen 90 Sekunden, in vier Fällen drei Minuten.

Die exakte Infusionsdauer und Zufuhrtrate wurden von einer Infusionspumpe gewährleistet.

Die Infusionslösung wurde aus steriler 50%iger Glukoselösung hergestellt. Die dem Körpergewicht entsprechende Lösungsmenge wurde mit Ringer-Lösung auf 100 ml verdünnt und in sterile Infusionsflaschen übergeführt.

Nachdem die oben beschriebenen Vorbereitungen zur Infusion, Injektion und Blutentnahme getroffen waren, wurde die Ringerlösung abgesetzt und die Glukoseinfusion angeschlossen. Der Beginn der Infusion beziehungsweise der Injektion wurde als Zeitpunkt "Null" gewählt.

Vor Beginn der Infusion wurden zwei Leerwerte abgenommen. Bei den Glibornurid-Versuchen betrug das Entnahmeintervall zwischen der Zeit "Null" und 5 Minuten 8 Sekunden, zwischen 5 und 10 Minuten 30 Sekunden, zwischen 10 und 15 Minuten eine Minute. Die Zahl der Proben lag im Durchschnitt bei 52 (49-56).

Bei den Versuchen mit Glukoseinfusion betrug das Entnahmeintervall zwischen 0 und 8 Minuten 8 Sekunden, zwischen 8 und 10 Minuten 30 Sekunden, zwischen 10 und 15 Minuten eine Minute und zwischen 15 und 30 Minuten 5 Minuten.

Lediglich bei einem Probanden (H.W.) war das Entnahmemuster etwas anders. In der ersten Minute wurde zum Zeitpunkt "Null", 10 Sekunden, 30 Sekunden und 1 Minute, von 1 Minute bis 5 Minuten alle 8 Sekunden, von 8 bis 15 Minuten alle 30 Sekunden, von 15 bis 40 Minuten alle 5 Minuten und von 40 bis 60 Minuten alle 10 Minuten Blut entnommen.

Die Zahl der Proben lag im Mittel bei 63 (61-72).

Wegen Gerinnselbildung in der Kanüle konnte nicht zu jedem Zeitpunkt, der zur Blutentnahme vorgesehen war, Blut entnommen werden. Bei jeder Entnahme wurden etwa zwei bis drei Milliliter Blut entnommen. Die entnommene Gesamtblutmenge betrug je nach der Zahl der Proben 100 bis 150 ml.

Nach Ende der Blutentnahme wurde die Kanüle entfernt, die Arterie an der Stelle der Punktion für fünf Minuten komprimiert und dann ein Druckverband angelegt, der sechs Stunden getragen werden sollte. Keine der Versuchspersonen berichtete über Beeinträchtigungen des Kreislaufs. Die Punktionsstellen bereiteten ebenfalls keine Beschwerden.

Die Tabelle (Tab. II) gibt eine Übersicht über die zugeführten Substanzmengen, über die Konzentration der Infusionslösungen, über die zugeführte Glukosemenge und über die Infusionszeiten und Probenzahlen bei den einzelnen Versuchspersonen.

Tabelle II: Zufuhrzeiten, Zufuhrgeschwindigkeit, Dosen, zugeführte Glukosemenge, Zahl der Proben.

Proband	Zufuhrzeit (sec)	Glibornurid-dosis (mg)	Zahl der Proben	
S. P.	Bolus	10	49	
S. P.	Bolus	25	56	
M.H.-J.	Bolus	50	54	
T. O.	Bolus	25	52	
S. J.	Bolus	25	49	

		Zufuhr-geschwindigkeit	Glukose-menge (g)	
H. W.	90	0,5 g/kg KG/h	0,85	72
W. G.	90	"	1,04	67
M. K.	180	"	1,945	54
P. Dan	180	"	1,745	56

II. Bestimmungsmethoden

Die Blutproben wurden so bald als möglich 10 Minuten lang bei 3000-4000 U/min und 4°C zentrifugiert. Ein Teil des Serums (0,5 bis 1,0 ml) wurde in Reaktionsgefäße übergeführt und sofort bis zur weiteren Verwendung bei -21°C eingefroren. Beim Abpipettieren des Serums wurde sorgfältig darauf geachtet, daß keine zellulären Bestandteile mit entnommen wurden; hämolytisches Serum wurde verworfen. Im verbliebenen Rest an Plasma wurden die Blutzuckerbestimmungen durchgeführt.

a) Blutzuckerbestimmung (34)

Die Blutzuckerbestimmung erfolgte nach der GOD-Perid^R-Methode, wobei die Reagenzien der Testpackung der Firma Boehringer - Mannheim verwendet wurden.

Bei dieser Reaktion wird Glukose unter Entstehung von H₂O₂

durch das Enzym Glukoseoxidase zu Glukonolakton oxydiert. H_2O_2 dehydriert ABTS (2,2-azino-(3-äthylbenzthiazolin-sulfonsäure-6-)diammoniumsalz) zu einem blaugrünen Farbstoff, dessen Farbintensität photometrisch gemessen werden kann.

b) Insulinbestimmung

Die Insulinbestimmung wurde mit einer radioimmunologischen Methode, wie sie von HALES (47) und HALES und RANDLE (48) beschrieben wurde, durchgeführt. Verwendung fanden Reagenzien des "Insulin Immunoassay Kit" der Firma The Radiochemical Centre, Amersham, Buckinghamshire, England.

Der grundlegende Vorgang bei dieser Bestimmung beruht auf einer kompetitiven Reaktion zwischen dem Insulin der Proben, J^{125} -markiertem Insulin und einem präzipitierenden Insulinantikörper. Die gemessene Radioaktivität des Filtrates ist dem Insulinspiegel umgekehrt proportional.

Die Radioaktivität der einzelnen Proben wurde im "liquid Stintillation Counter Tricarb" der Firma Packard gemessen.

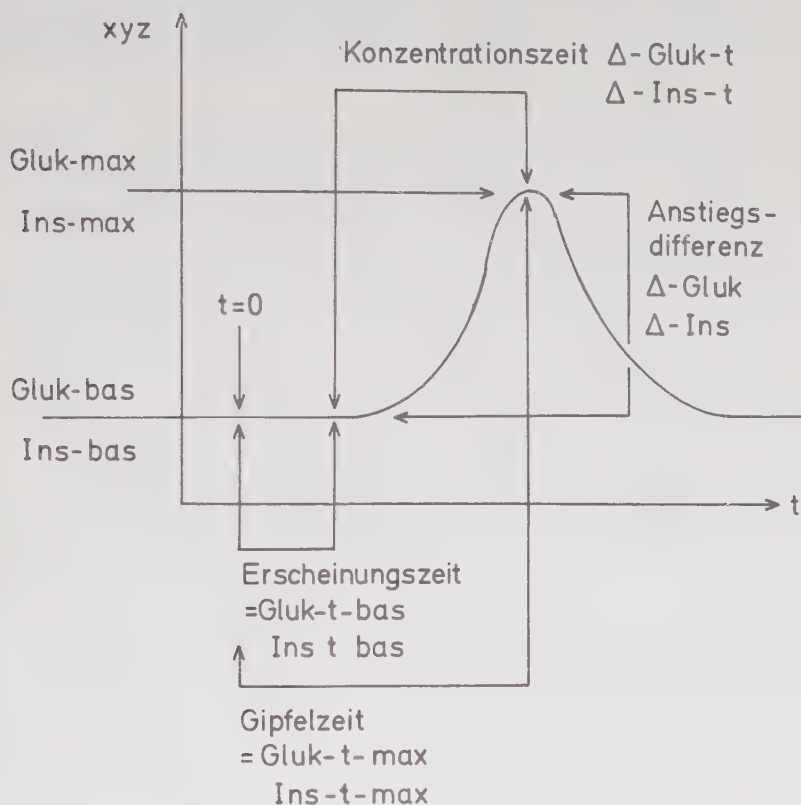
E. E R G E B N I S S E

Bei Der Auswertung der Versuche wurden folgende Werte der Kurvenverläufe von Glukose und Insulin berücksichtigt: die Nüchternspiegel von Glukose (Gluk-bas) und Insulin (Ins-bas) und die Spitzenwerte von Glukose (Gluk-max) und Insulin (Ins-max); ferner die Erscheinungszeit von Glukose (Gluk-t-bas) und Insulin (Ins-t-bas), die Gipfelzeit (Gluk-t-max, Ins-t-max) und die Glukose- und Insulinwerte 15 und 30 Minuten (Gluk-t-15, Ins-t-15, Gluk-t-30, Ins-t-30) - in einem Fall auch nach 45 und 60 Minuten (Gluk-t-45, Ins-t-45, Gluk-t-60, Ins-t-60) - nach Start der Infusion. Weiterhin betrachteten wir folgende Werte, so z.B. die Anstiegsdifferenz von Glukose und Insulin (Δ -Gluk, Δ - Ins) und die Konzentrationszeit der beiden Substanzen (Δ -Gluk-t, Δ -Ins-t). Außerdem wurde der Zeitraum zwischen der Erscheinungszeit von Glukose und Insulin (Gluk-t-bas - Ins-t-bas) und die Differenz zwischen den Gipfelzeiten erfaßt (Ins-t-max - Gluk-t-max). Die Beurteilung dieser errechneten Werte erscheint, da zwei Variable den Wert beeinflussen, schwierig; im Folgenden dürfen diese Ergebnisse nur mit Vorbehalt betrachtet werden.

Betont werden muß, daß die Begriffe Erscheinungszeit und Gipfelzeit nicht exakt im Sinne der Pharmakokinetik gebraucht werden. Zu diesen kinetischen Begriffen muß in unserem Fall die partielle Kreislaufzeit von peripherer Vene zum Pankreas hinzugerechnet werden.

Die Abbildung 2 zeigt anhand einer ideellen Kurve die oben erwähnten Werte und deren Abkürzungen.

Abbildung 2: Bei der Auswertung der Ergebnisse verwandte Werte und deren Abkürzungen



Weitere Werte:

Glukose und Insulin 15, 30, 45 und 60
Minuten nach Infusionsbeginn

Differenz der Erscheinungszeiten und
Gipfelzeiten zwischen Insulin und
Glukose

Insulinspiegel, bezogen auf
den Glukosespiegel

Gluk-t-15, Ins-t-15

Gluk-t-30, Ins-t-30

Gluk-t-45, Ins-t-45

Gluk-t-60, Ins-t-60

(Ins-t-bas) - (Gluk-t-bas)

(Ins-t-max) - (Gluk-t-max)

Ins/Gluk bas, Ins/Gluk
max

Δ Ins / Δ Gluk

I. G l u k o s e i n f u s i o n

- a) Ergebnisse der Versuche mit Glukoseinfusion von 90 Sekunden Dauer und einer Zufuhr rate von 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht/Stunde (H.W., W.G.)

Die einzelnen Meßwerte eines jeden Versuchs sind in der Tabelle III (W.G.) und IV (H.W.) aufgeführt. Die Abbildungen 3a und 3b (W.G.) und 4a und 4b (H.W.) zeigen die Kurvenverläufe. Die oben aufgezählten Werte finden sich in Tabelle V.

Vergleicht man die Meßwerte der beiden vorliegenden Versuche, fällt zunächst auf, daß sich eine Reihe von Ergebnissen in ähnlichen Größenordnungen bewegt.

Der Nüchternblutzucker (Gluk-bas) und das Nüchterninsulin (Ins-bas) sind praktisch identisch. Demgemäß ist auch das Verhältnis von Glukose und Insulin (Ins-bas/Gluk-bas) bei beiden Personen gleich. Ähnlich verhalten sich Erscheinungszeit, Gipfelzeit und Konzentrationszeit von Insulin und Glukose (Gluk-t-bas, Ins-t-bas, Gluk-t-max, Ins-t-max, Δ -Gluk-t, Δ -Ins-t).

Anders bei den absoluten und relativen Maximalwerten von Glukose und Insulin: hier zeigt es sich, daß H.W. sowohl höhere Maximalwerte für Glukose (Gluk-max, Δ -Gluk), als auch - und dies noch ausgeprägter - für Insulin (Ins-max, Δ -Ins) erreicht. Der Quotient aus absoluten (Ins-max/Gluk-max) und relativen (Δ Ins/ Δ Gluk) Werten zeigt, daß H.W. in beiden Fällen prom% Glukose höhere Insulinspiegel erreicht als W.G. Das Zeitintervall zwischen den Erscheinungszeiten von Glukose und Insulin (Ins-t-bas - Gluk-t-bas) ist bei H.W. deutlich verlängert. Betrachtet man jedoch jeden Versuch isoliert, findet man, daß sowohl die Latenz zwischen der Erscheinungszeit von Glukose und Insulin (Ins-t-bas - Gluk-t-bas) als auch die Latenz der Gipfelzeiten (Ins-t-max - Gluk-t-max) gleich sind.

H.W. weist im absinkenden Teil der Kurven eindeutig höhere Glukosewerte nach 15 und 30 Minuten auf (Gluk-t-15, Gluk-t-30)

als W.G., während die Werte des Insulins zu diesen Zeiten wieder gleich sind. H.W. zeigt auch über den 30-Minuten-Wert hinaus keine Tendenz zu niedrigeren Glukosewerten.

- b) Ergebnisse der Versuche mit Glukoseinfusion von 180 Sekunden Dauer bei einer Zufuhr rate von 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht/Stunde (M.K., P.D.)

Die einzelnen Meßwerte eines jeden Versuchs sind in den Tabellen VIa und VIb zusammengefaßt. Die Abbildungen 5a, 5b (M.K.), 6a und 6b (P.D.) zeigen die Kurvenverläufe. Weitere Werte zeigt die Tabelle VII.

Die Versuche mit Glukoseinfusion von 180 Sekunden zeigen, daß einzelne Meßwerte nahezu identisch sind, andere aber voneinander abweichen.

Die Nüchternspiegel (Gluk-bas, Ins-bas), die Gipfelzeiten (Gluk-t-max, Ins-t-max) und die Konzentrationszeiten (Δ -Gluk-t, Δ -Ins-t) von Glukose und Insulin bewegen sich in durchaus vergleichbaren Größenordnungen. Dies gilt für die Gipfelzeit (Ins-t-max) und die Konzentrationszeit (Δ -Ins-t) von Insulin nur unter folgender Voraussetzung: nach unseren Messungen erreicht bei der Versuchsperson M.K. das Insulin seinen Höchstwert bei 192 Sekunden, also zur selben Zeit, zu der der Glukosespiegel sein Maximum erreicht. Bei den nächsten fünf Blutentnahmezeiten konnte kein Insulin bestimmt werden. Das legt die Vermutung nahe, daß der wahre Insulingipfel erst später liegt. Nimmt man ihn in der Mitte der Entnahmepause an, läge er bei 232 Sekunden. Unter dieser Annahme gleichen sich die Gipfelzeiten (Ins-t-max), die Konzentrationszeiten (Δ -Ins-t) und die Differenz zwischen den Gipfelzeiten von Insulin und Glukose (Ins-t-max - Gluk-t-max) von M.K. denen von P.D. an.

Die absoluten und relativen Höchstwerte von Glukose und Insulin (Gluk-max, Δ Gluk, Ins-max, Δ Ins) unterscheiden sich beträchtlich. Hierbei weist der Proband P.D. gegenüber M.K. deutlich erhöhte Werte auf. Die Latenzen zwischen den Er-

scheinungszeiten (Ins-t-bas - Gluk-t-bas) und den Gipfelzeiten (Ins-t-max - Gluk-t-max) von Insulin und Glukose sind praktisch identisch.

Aus dem zu Beginn gesagten ergibt sich, daß der pro mg% Glukose benötigte Insulinspiegel im Nüchternzustand gleich groß ist, während für die Spitzenwerte von Glukose P.D. mehr Insulin benötigt als M.K. Dasselbe gilt für den Relativwert (Δ Ins/ Δ Gluk). Die Werte für Glukose und Insulin sind 15 Minuten post infusionem bei P.D. im Vergleich zu M.K. noch deutlich erhöht, während sie sich bei 30 Minuten p.i. wieder auf gleichem Niveau befinden.

II. S u l f o n y l h a r n s t o f f i n j e k t i o n

Wie schon in dem Abschnitt über die Versuchsanordnungen erwähnt, untersuchten wir an vier Versuchspersonen - wobei eine zweimal getestet wurde - die Insulinfreisetzung nach intravenöser Gabe des Sulfonylharnstoffderivates Glibornurid.

Die Dosierung betrug 10 mg, 25 mg und 50 mg. Die Dosierung bei den einzelnen Versuchen kann aus Tabelle II entnommen werden.

Bei den Versuchen mit Glibornurid wurden folgende Werte besonders berücksichtigt: Die basalen und maximalen Insulinspiegel (Ins-bas, Ins-max), die Erscheinungszeiten (Ins-t-bas) und die Gipfelzeiten von Insulin (Ins-t-max) sowie die Insulinwerte zu den Entnahmezeiten 5 Minuten, 10 Minuten und 15 Minuten (Ins-t-5, Ins-t-10, Ins-t-15). Der Insulinanstieg (Δ Ins) und die Konzentrationszeit (Δ -Ins-t) wurden berechnet.

a) Ergebnisse des Versuchs mit Injektion von 10 mg Glibornurid (S.P.)

Die Werte des Versuchs sind den Tabellen VIII a und VIII b zu entnehmen. Den Kurvenverlauf des Insulins zeigt die Abbildung 7.

b) Ergebnisse der Versuche mit Injektion von 25 mg
Glibornurid (S.P., S J., T.O.)

Die Werte der Versuche sind in den Tabellen VIIIA und VIIIB zusammengefaßt. Die Kurvenverläufe des Insulins zeigen die Abbildungen 8, 9 und 10.

c) Ergebnisse des Versuchs mit Injektion von 50 mg
Glibornurid (M. H.-J.)

Die Werte des Versuchs sind in den Tabellen VIII a und VIII b zusammengefaßt. Den Kurvenverlauf zeigt die Abbildung 11.

Auf die Ergebnisse der einzelnen Versuche soll im Rahmen der Diskussion eingegangen werden. Die wichtigsten Werte sind nochmals in Tabelle IX dargestellt. Eine Zusammenfassung aus allen unseren Ergebnissen zeigt Tabelle X.

F. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

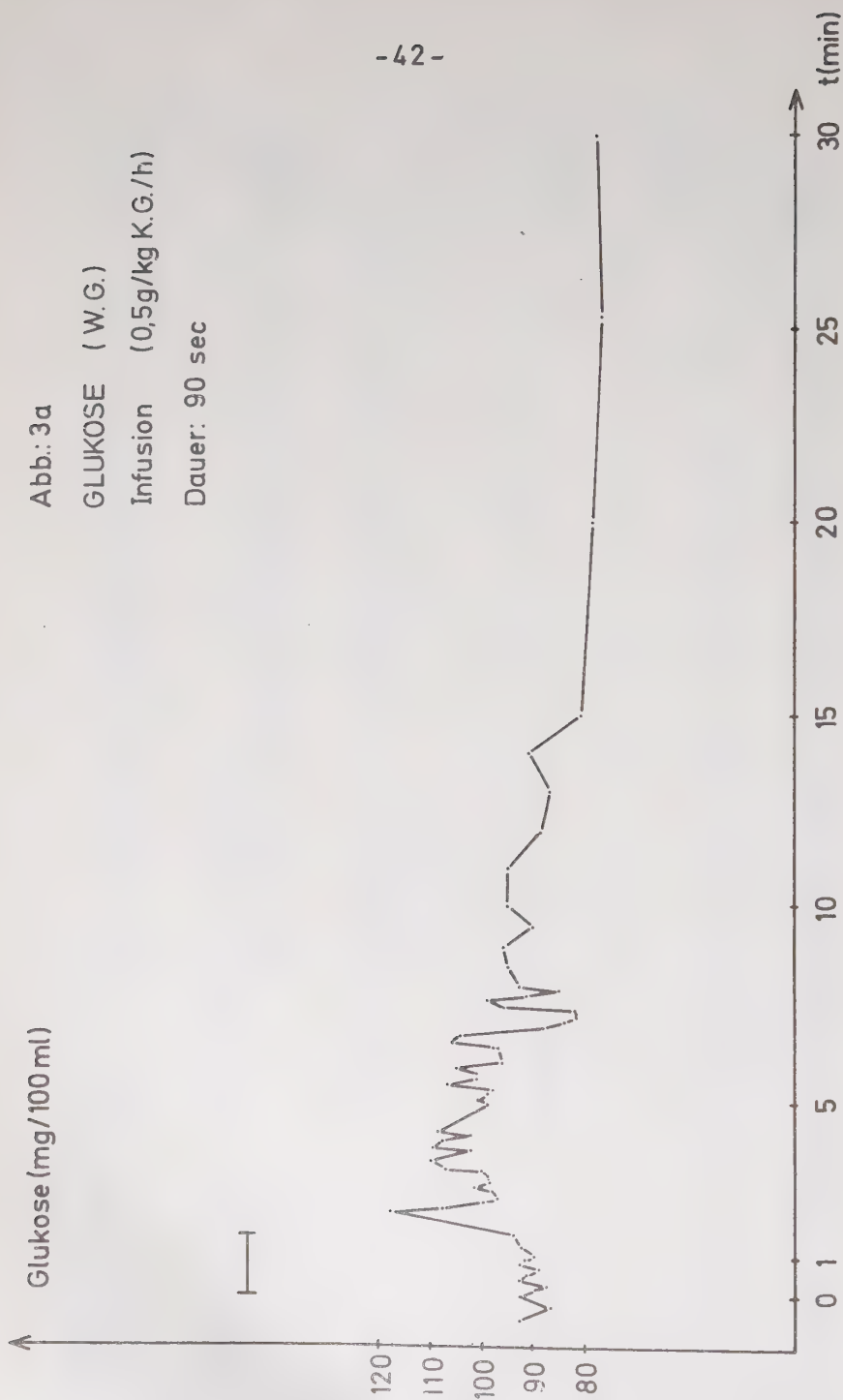
Tabelle III: Glukose und Insulin während und nach 90 Sekunden dauernder Glukoseinfusion (0,5 g/kh KG/h)

Glukose (mg%)		Insulin (μ E/ml)		Glukose (mg%)		Insulin (μ E/ml)	
Zeit (sec)	W. G. (90 sec)	W. G. (90 sec)	Zeit (sec)	W. G. (90 sec)	W. G. (90 sec)	Zeit (sec)	W. G. (90 sec)
L1	93	14	368	-	-		
L2	87	13	376	-	-		
0	93	12	384	97	21		
8	90	12	392	106	19		
16	88	12	400	104	18		
24	93	11	408	-	16		
32	92	10	416	88	19		
40	89	10	424	84	19		
48	93	11	432	82	18		
56	92	11	440	82	18		
64	90	11	448	96	19		
72	92	10	456	99	19		
80	93	9	464	91	19		
88	-	10	472	85	19		
96	94	-	480	93	17		
104	-	-					
112	-	-	510	95	16		
120	-	-	540	96	17		
128	118	11	570	90	15		
136	108	11	600	95	16		
144	100	12					
152	97	13	660	95	16		
160	98	13	720	89	15		
168	102	14	780	87	15		
176	99	14	840	91	16		
184	99	18	900	81	15		
192	100	20					
200	107	18	1200	79	14		
208	110	19	1500	77	12		
216	-	18	1800	78	12		
224	102	18					
232	110	20					
240	108	20					
248	102	20					
256	109	18					
264	-	-					
272	-	-					
280	-	-					
288	-	19					
296	99	19					
304	101	20					
312	99	18					
320	98	19					
328	107	19					
336	101	19					
344	101	19					
352	105	20					
360	96	21					

Glukose (mg%)		Insulin (μ E/ml)		Glukose (mg%)		Insulin (μ E/ml)	
Zeit (sec)	H. W. (90 sec)	H. W. (90 sec)	Zeit (sec)	H. W. (90 sec)	H. W. (90 sec)		
L1	96	11	428	111	19		
L2	92	11	436	111	16		
10	94	10	444	111	19		
30	95	11	452	109	16		
60	105	11	460	112	19		
68	-	-	468	110	19		
76	-	-	476	110	16		
84	-	-	484	113	16		
92	118	11					
100	120	12	510	107	14		
108	119	12	540	-	16		
116	120	12	570	110	14		
124	123	12	600	101	16		
132	125	11	630	103	14		
140	125	11	660	100	14		
148	118	11	690	98	14		
156	118	12	720	100	14		
164	109	16	750	99	14		
172	119	19	780	99	12		
180	-	-	810	99	16		
188	-	-	840	100	14		
196	125	28	870	100	14		
204	120	37	900	100	14		
212	118	31					
220	117	42	1200	97	14		
228	120	42	1500	87	12		
236	119	42	1800	96	12		
244	117	37	2100	94	11		
252	118	37	2400	93	11		
260	117	42					
268	116	42	3000	91	11		
276	117	37	3600	100	11		
284	119	42					
292	116	37					
300	110	32					
308	106	37					
316	115	32					
324	110	28					
332	-	24					
340	113	28					
348	111	24					
356	-	-					
364	-	-					
372	115	21					
380	112	21					
388	106	21					
396	-	21					
404	113	21					
412	111	21					
420	-	21					

Tabelle. IV: Glukose und Insulin während und nach 90 Sekunden dauernder Glukoseinfusion (0,5 g/kg KG/h)

Abb.: 3a
GLUKOSE (W.G.)
Infusion (0,5g/kg K.G./h)
Dauer: 90 sec



Insulin ($\mu\text{E/ml}$)

Abb.: 3b

INSULIN (W.G.)

Infusion (0,5g/kg K.G./h)

Dauer: 90 sec

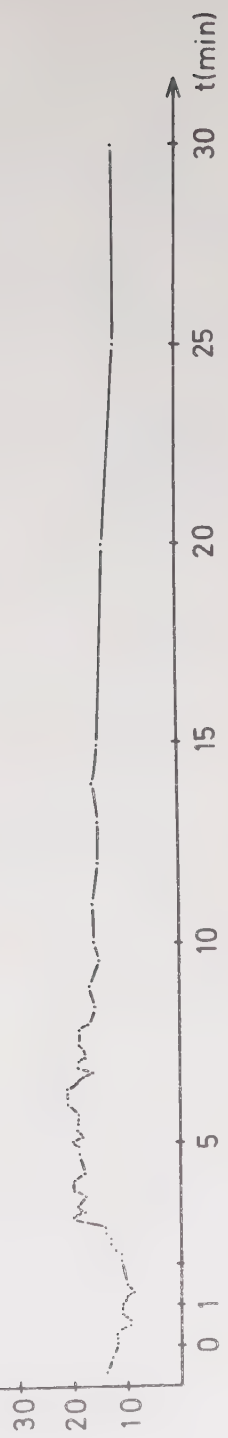


Abb.: 4a (H.W.)
GLUKOSE
Infusion (0,5g/kg K.G./h)
Dauer: 90 sec

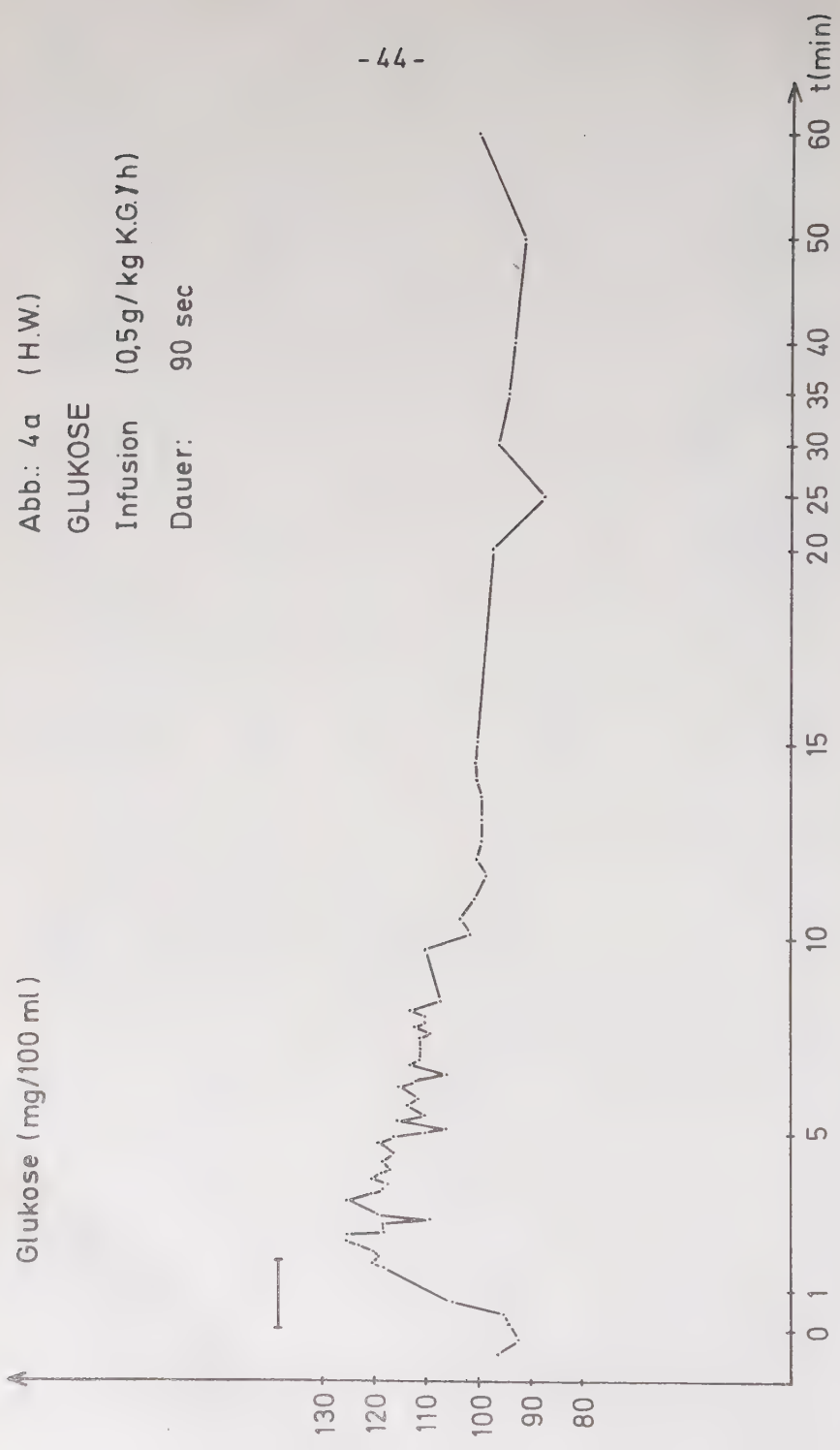
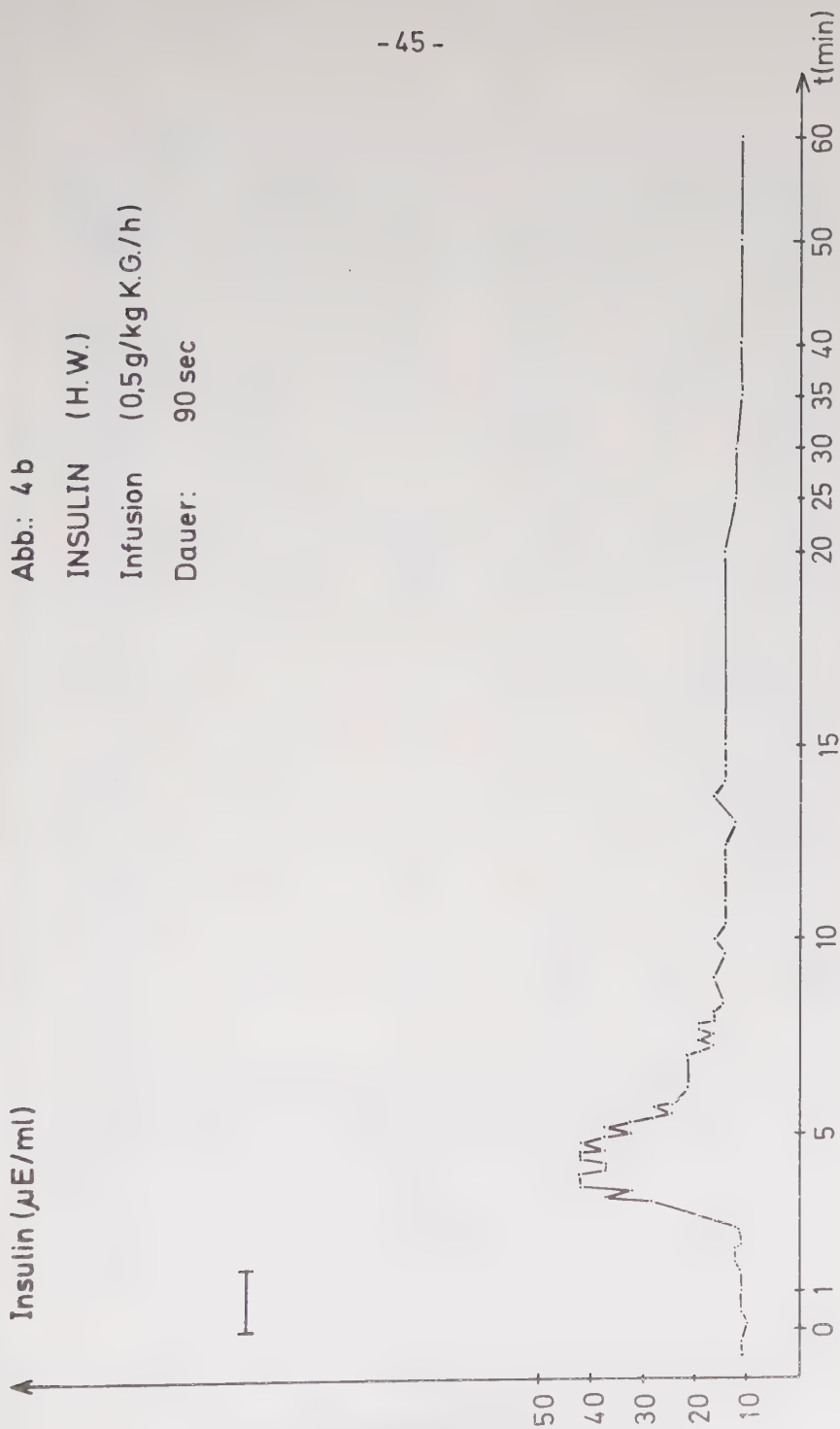


Abb.: 4 b
INSULIN (H.W.)
Infusion (0,5g/kg K.G./h)
Dauer: 90 sec



Glukose	W. G.	H. W.	W. G.	H.W.	Insulin
Gluk-Bas	92 mg%	94 mg %	11 μ E/ml	11 μ E/ml	Ins-Bas
Gluk-Max	118 mg%	125 mg%	20 μ E/ml	42 μ E/ml	Ins-Max
Gluk-t-Bas	72 sec	60 sec	136 sec	148 sec	Ins-t-Bas
Gluk-t-Max	128 sec	132 sec	192 sec	220 sec	Ins-t-Max
Gluk-t-15	81 mg%	100 mg%	15 μ E/ml	14 μ E/ml	Ins-t-15
Gluk-t-30	78 mg%	96 mg%	12 μ E/ml	12 μ E/ml	Ins-t-30
Gluk-t-45	-	93 mg%	-	11 μ E/ml	Ins-t-45
Gluk-t-60	-	100 mg%	-	11 μ E/ml	Ins-t-60
Δ Gluk	26 mg%	31 mg%	9 μ E/ml	31 μ E/ml	Δ Ins
Δ -Gluk-t	56 sec	72 sec	56 sec	72 sec	Δ -Ins-t

Ins-t-Bas	64 sec	88 sec
Gluk-t-Bas		
Ins-t-Max	64 sec	88 sec
Gluk-t-Max		
Ins/Gluk-Bas	0,120	0,117
Ins/Gluk-Max	0,170	0,336
Δ Ins/ Δ Gluk	0,346	1,0

Tabelle V: Einzelne Meßwerte während und nach 90 Sekunden dauernder Glukoseinfusion bei einer Zufuhr rate von 0,5 g Gl/kg KG/h

Zeit (sec)	G l u k o s e (mg%)		I n s u l i n (μ E/ml)	
	P. D. (180 sec)	M. K. (180 sec)	P. D. (180 sec)	M. K. (180 sec)
L1	98	87	11	13
L2	99	79	11	12
0	-	-	-	-
8	95	-	13	-
16	98	-	13	13
24	92	82	11	15
32	97	85	11	13
40	94	-	11	-
48	114	-	13	-
56	-	93	13	12
64	-	93	13	12
72	119	101	11	12
80	136	106	11	12
88	-	104	13	13
96	-	105	13	13
104	130	-	11	-
112	131	-	13	-
120	-	107	13	14
128	-	102	23	14
136	-	-	26	-
144	-	-	-	-
152	-	-	-	-
160	153	125	31	22
168	155	-	42	24
176	-	129	-	26
184	-	125	-	28
192	-	134	-	30
200	148	130	57	28
208	-	122	-	30
216	-	-	-	30
224	152	-	50	-
232	147	-	57	-
240	-	113	50	-
248	-	97	50	-
256	142	-	42	-
264	-	115	42	24
272	128	122	36	-
280	-	-	-	-
288	-	-	-	-
296	-	106	-	28

Tabelle VI a: Glukose und Insulin während und nach dreiminütiger Glukoseinfusion (0,5 g/kg KG/h)

Zeit (sec)	G l u k o s e (mg%)		I n s u l i n (μ E/ml)	
	P. D. (180 sec)	M. K. (180 sec)	P. D. (180 sec)	M. K. (180 sec)
304	-	115	36	22
312	-	114	26	30
320	-	-	-	-
328	-	-	-	-
336	-	-	-	-
344	137	-	31	-
352	132	-	36	-
360	138	105	36	19
368	140	107	31	17
376	138	107	31	19
384	118	104	31	17
392	-	-	31	19
400	-	110	26	17
408	-	-	26	19
416	-	103	31	19
424	-	99	26	17
432	-	103	-	17
440	-	103	-	16
448	-	95	-	19
456	123	99	-	17
464	123	104	-	16
472	-	-	-	-
480	-	-	-	-
510	127	108	20	17
540	123	107	20	16
570	-	100	-	15
600	110	107	20	15
660	125	106	20	15
720	125	109	20	16
780	111	100	17	16
840	117	95	20	15
900	123	93	23	15
1200	107	85	17	14
1500	100	81	15	13
1800	93	89	15	14

Tabelle VI b: Glukose und Insulin während und nach dreiminütiger Glukoseinfusion (0,5 g/kg KG/h)

Glukose (mg/100 ml)

Abb.: 5a

GLUKOSE (M.K.)

Infusion (0,5 g/kg K.G./h)

Dauer: 180 sec

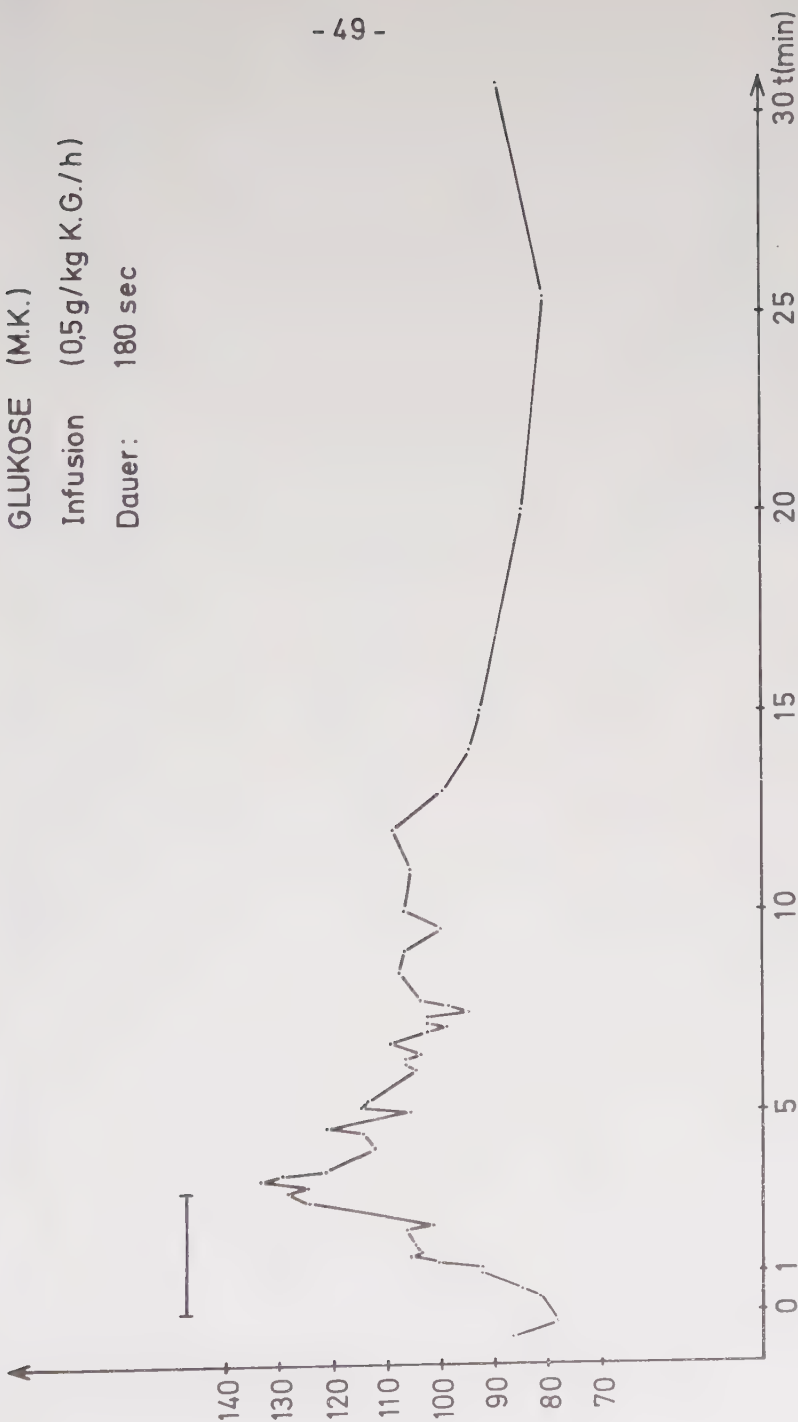
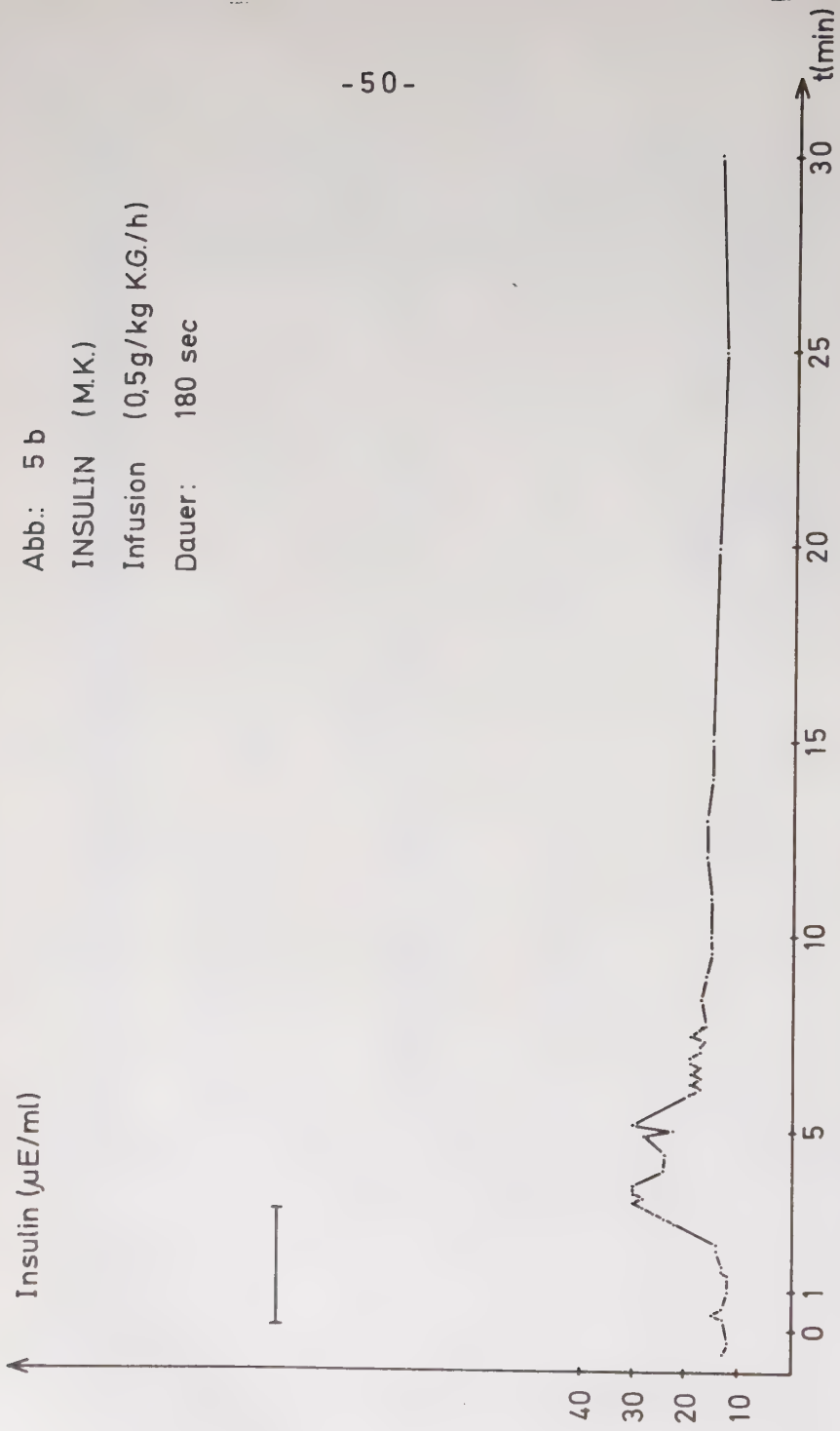


Abb.: 5 b
INSULIN (M.K.)
Infusion (0,5g/kg K.G./h)
Dauer: 180 sec



Glukose (mg/100 ml)

Abb.: 6a

GLUKOSE (P.D.)

Infusion (0,5g/kg K.G./h)

Dauer: 180 sec

- 51 -

160
150
140
130
120
110
100
90
80

t(min)

30

25

20

15

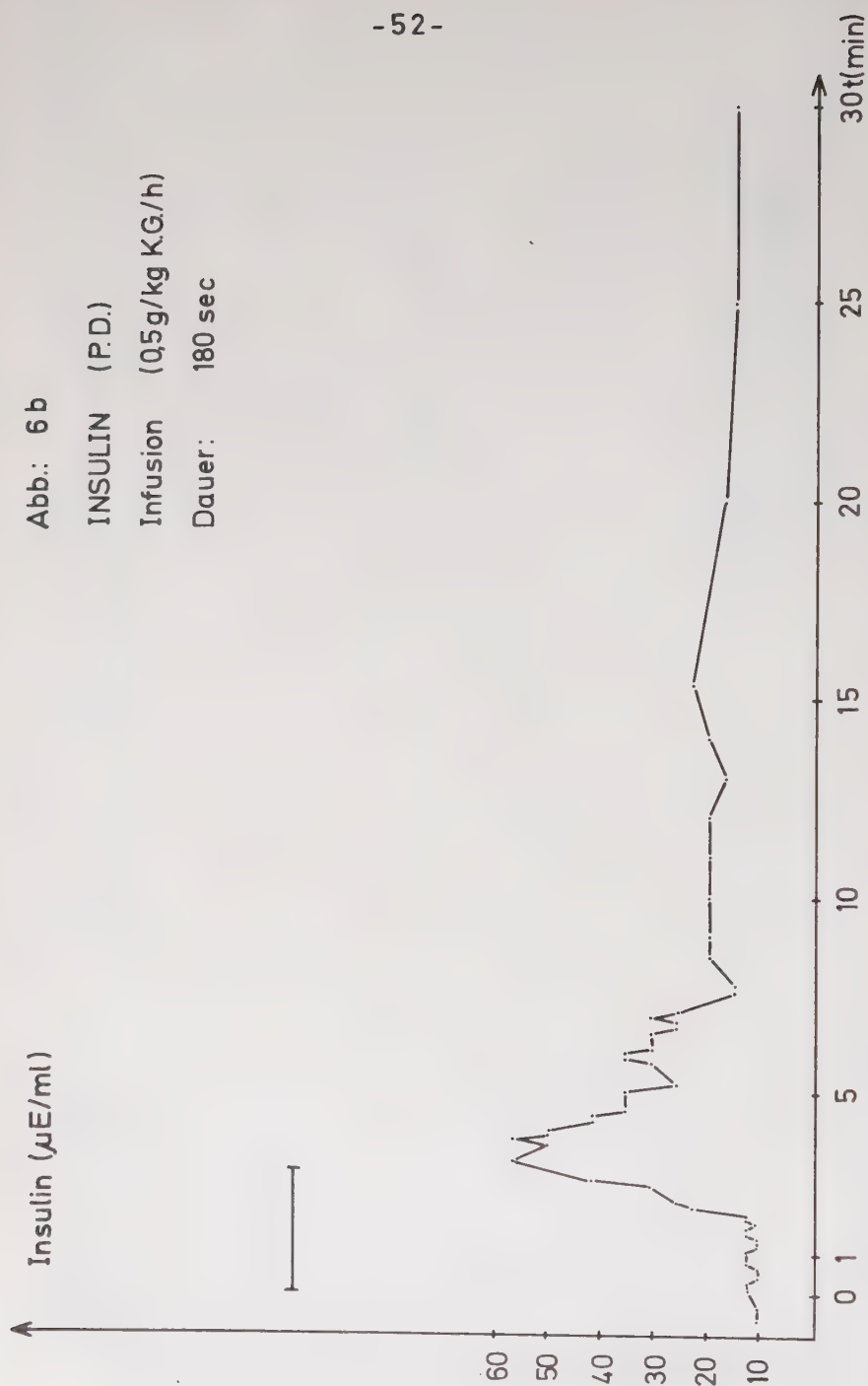
10

5

0

1

—



Glukose	M. K.	P. D.	M. K.	P. D.	Insulin
Gluk-bas	83 mg%	96 mg%	13 μ E/ml	12 μ E/ml	Ins-bas
Gluk-max	134 mg%	155 mg%	30 μ E/ml	57 μ E/ml	Ins-max
Gluk-t-bas	32 sec	40 sec	128 sec	120 sec	Ins-t-bas
Gluk-t-max	192 sec	168 sec	232 sec	200 sec	Ins-t-max
Gluk-t-15	93 mg%	123 mg%	15 μ E/ml	23 μ E/ml	Ins-t-15
Gluk-t-30	89 mg%	93 mg%	14 μ E/ml	15 μ E/ml	Ins-t-30
Δ Gluk	51 mg%	59 mg%	17 μ E/ml	45 μ E/ml	Δ Ins
Δ -Gluk-t	160 sec	128 sec	64 sec	80 sec	Δ -Ins-t

Ins-t-bas	-	96 sec	80 sec
Gluk-t-bas	-		
Ins-t-max	-	0 sec	32 sec
Gluk-t-max	-		
Ins/Gluk-bas		0,157	0,125
Ins/Gluk-max		0,224	0,368
Δ Ins/ Δ Gluk		0,333	0,765

Tabelle VII: Einzelne Meßwerte während und nach 180 Sekunden dauernder Glukoseinfusion bei einer Zufuhr-rate von 0,5 g Gl/kg KG/h

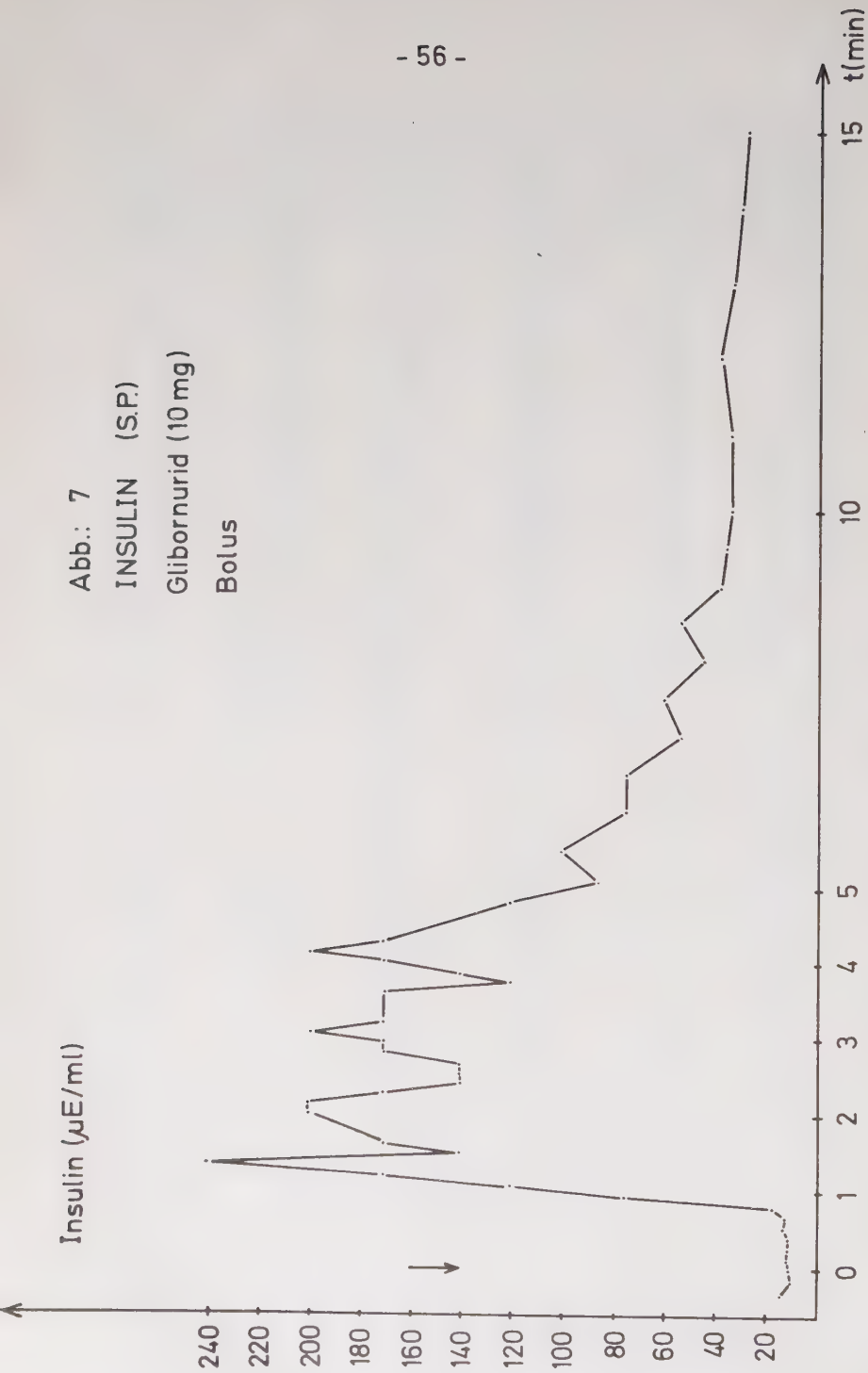
I n s u l i n (µE/ml)					
Zeit (sec)	S. P. (10 mg)	S. P. (25 mg)	S. J. (25 mg)	T. O. (25 mg)	M.H.-J. (50 mg)
L 1	16	21	59	16	13
L 2	10	22	52	16	4,5
o	10,5	17	49	19	4,5
8	11,5	19	49	15	7
16	11,5	19	42	19	6,5
24	10,5	21	28	18	7,5
32	13	19	16	--	7,5
40	12	20	27	16	10
48	17	49	59	19	60
56	75	130	76	24	125
64	120	160	100	55	150
72	170	200	120	75	170
80	240	215	160	75	160
88	140	215	160	--	165
96	170	170	180	70	165
104	--	200	180	--	190
112	--	185	160	--	170
120	200	185	160	65	150
128	200	170	140	50	120
136	170	170	140	50	102
144	140	160	140	--	--
152	140	170	160	43	--
160	140	170	160	55	95
168	170	170	140	46	100
176	170	185	140	46	110
184	200	170	140	43	105
192	170	170	120	34	115
200	--	170	120	39	90
208	--	160	100	43	90
216	170	170	120	34	105
224	120	170	100	36	90
232	140	170	100	--	100
240	170	160	90	--	90
248	200	160	90	--	90
256	170	170	90	--	90
264	--	170	80	30	105
272	--	150	90	--	75
280	--	170	80	--	73
288	120	160	80	29	75
296	--	160	--	34	75

Tabelle VIII a: Insulin nach verschiedenen Dosen von Glibornurid

Zeit (sec)	I n s u l i n (µE/ml)				
	S. P. (10 mg)	S. P. (25 mg)	S. J. (25 mg)	T. O. (25 mg)	M.H.-J. (50 mg)
304	85	170	-	34	70
330	100	170	80	34	49
360	75	160	72	42	55
390	75	135	80	29	59
420	53	150	69	27	38
450	60	135	62	29	53
480	44	130	69	24	40
510	53	120	-	24	70
540	38	110	-	24	50
570	36	100	-	27	57
600	34	110	69	27	55
660	34	100	--	21	57
720	38	88	55	24	49
780	36	95	--	22	73
840	30	88	55	27	39
900	28	75	59	24	39

Tabelle VIII b: Insulin nach verschiedenen Dosen von Glibornurid

Abb.: 7
INSULIN (S.P.)
Glibornurid (10 mg)
Bolus



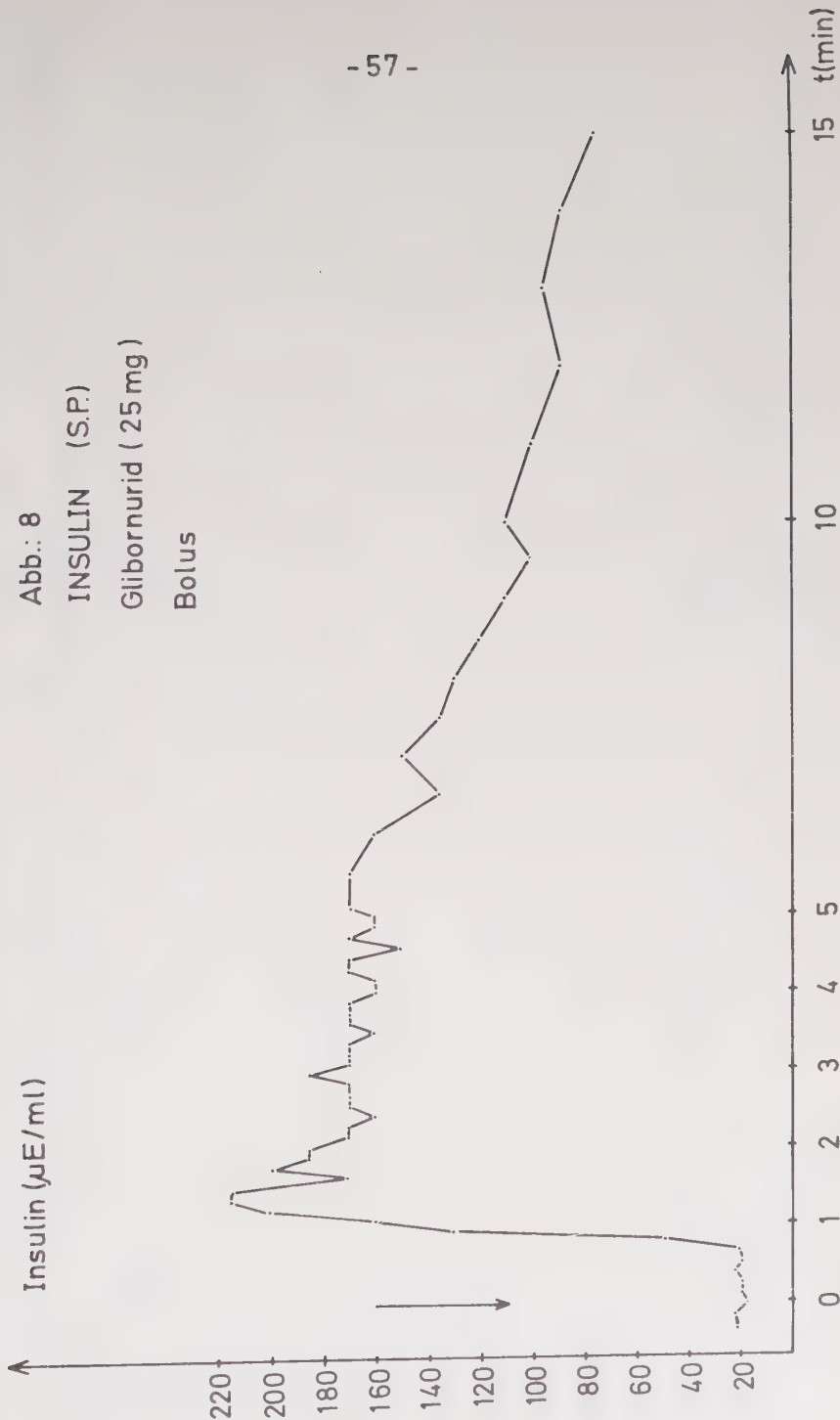
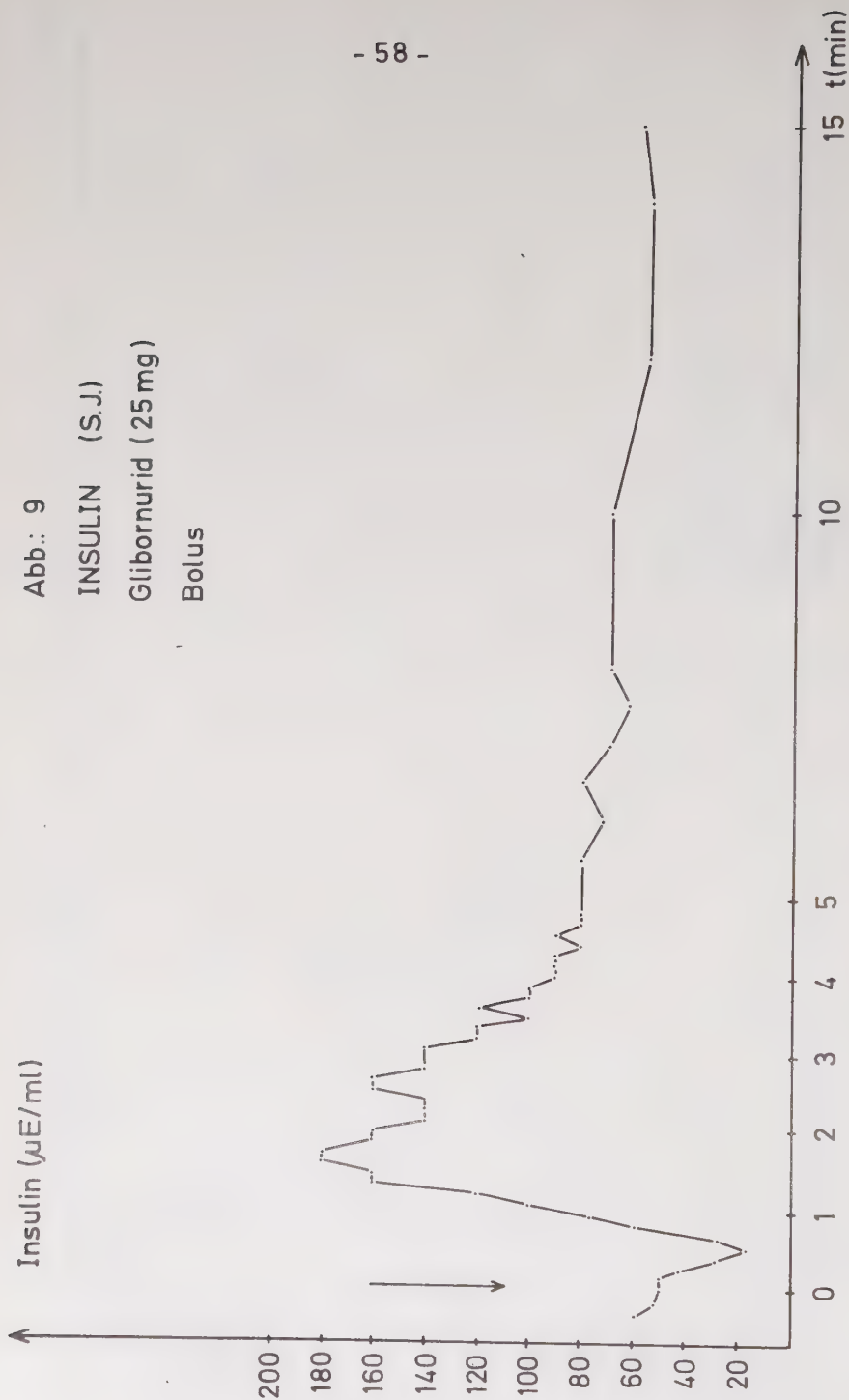


Abb.: 9
INSULIN (S.J.)
Glibornurid (25 mg)
Bolus



Insulin ($\mu\text{E}/\text{ml}$)

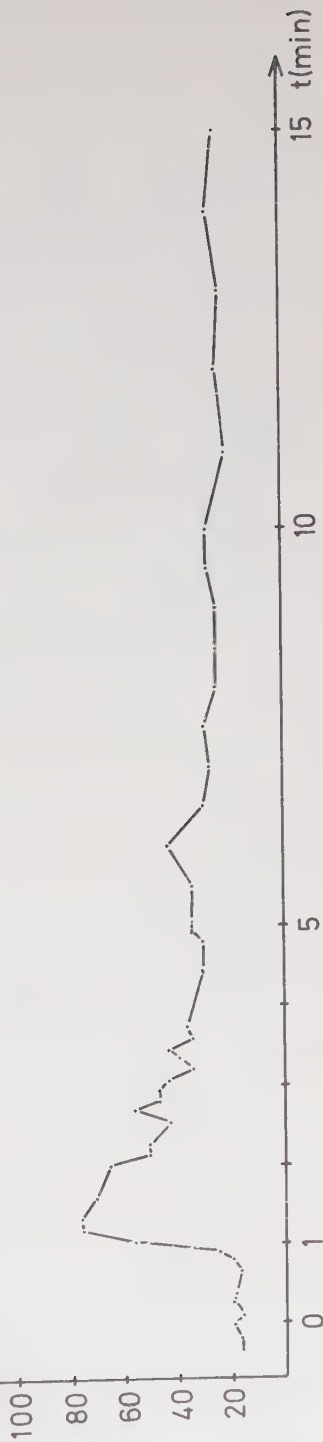
Abb.: 10

INSULIN (T.O.)

Glibornurid (25 mg)

Bolus

- 59 -



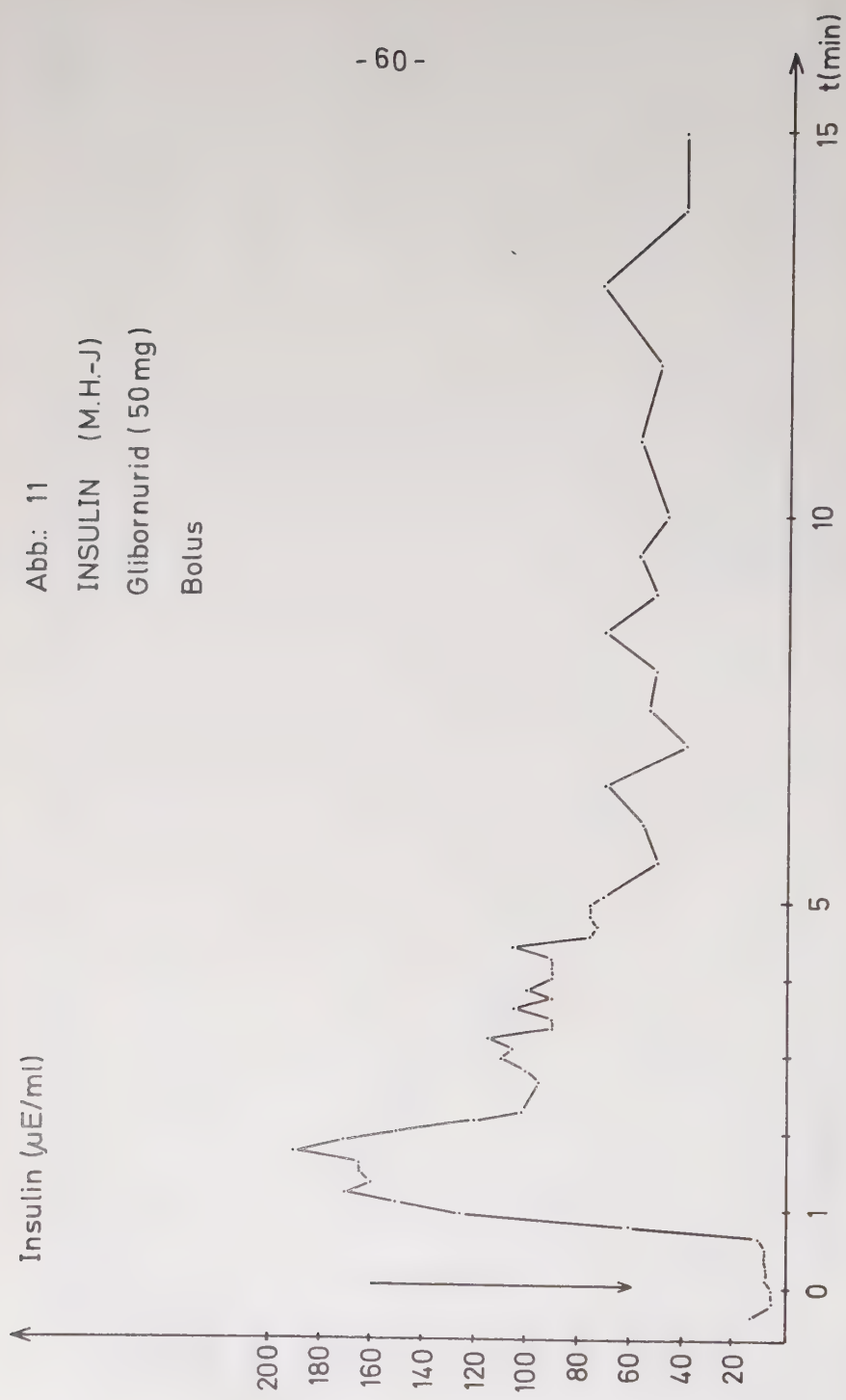


Abb.: 11

INSULIN (M.H.-J)

Glibornurid (50mg)

Bolus

	S. P. 10 mg	S. P. 25 mg	S. J. 25 mg	T. O. 25 mg	M. H.-J. 50 mg
Ins-bas	12 $\mu\text{E/ml}$	20 $\mu\text{E/ml}$	42 $\mu\text{E/ml}$	17 $\mu\text{E/ml}$	6 $\mu\text{E/ml}$
Ins-max	240 $\mu\text{E/ml}$	215 $\mu\text{E/ml}$	180 $\mu\text{E/ml}$	75 $\mu\text{E/ml}$	190 $\mu\text{E/ml}$
Ins-t-bas	40 sec	40 sec	48 sec	48 sec	40 sec
Ins-t-max	80 sec	80 sec	96 sec	72 sec	104 sec
Ins-t-5	85 $\mu\text{E/ml}$	170 $\mu\text{E/ml}$	80 $\mu\text{E/ml}$	34 $\mu\text{E/ml}$	70 $\mu\text{E/ml}$
Ins-t-10	34 $\mu\text{E/ml}$	110 $\mu\text{E/ml}$	69 $\mu\text{E/ml}$	27 $\mu\text{E/ml}$	55 $\mu\text{E/ml}$
Ins-t-15	28 $\mu\text{E/ml}$	75 $\mu\text{E/ml}$	59 $\mu\text{E/ml}$	24 $\mu\text{E/ml}$	39 $\mu\text{E/ml}$
Δ Ins	228 $\mu\text{E/ml}$	195 $\mu\text{E/ml}$	138 $\mu\text{E/ml}$	58 $\mu\text{E/ml}$	184 $\mu\text{E/ml}$
Δ -Ins-t	40 sec	40 sec	48 sec	24 sec	64 sec

Tabelle IX: Vergleichswerte der Versuche mit Sulfonyl-harnstoff

	Glukose 90 sec		Glukose 180 sec		Glibornurid				
	H.W.	W.G.	M.K.	P.D.	S.P. (10 mg)	S.P. (25 mg)	S.J.	T.O.	M.H.-J.
Ins-bas (μ E)	11	11	13	12	12	20	42	17	6
Ins-max (μ E)	42	20	30	57	240	215	180	75	190
Ins-t-bas (sec)	148	136	128	120	40	40	48	48	40
Ins-t-max (sec)	220	192	192	200	80	80	96	72	104
Ins-t-5 (μ E)	32	20	28	36	85	170	80	34	70
Ins-t-10 (μ E)	16	16	15	20	34	110	69	27	55
Ins-t-15 (μ E)	14	15	15	12	28	75	59	24	39
Δ -Ins	31	9	17	45	228	195	138	58	184
Δ -Ins-t	72	56	64	80	40	40	48	24	64

Tabelle X: Vergleich der Ergebnisse aus den Glukose- und Glibornurid-Versuchen

G. D I S K U S S I O N

Will man genaue experimentelle Aussagen über den Verlauf der Insulinkurven nach verschiedenen Belastungen machen, ist es notwendig, mit dem Ort der Blutentnahme möglichst nahe an das Pankreas heranzurücken. Je kürzer der Weg des Blutes vom Pankreas zur Entnahmestelle ist, desto deutlicher wird der Verlauf der Insulinkurve, z.B. die zwei Phasen der Insulinfreisetzung (58,59,79).

Bei unseren Versuchen zur Darstellung der Konzentrationsänderungen von Insulin und Glukose während der frühen Phase der Insulinfreisetzung benutzten wir eine periphere Arterie (A. brachialis) zur Blutentnahme. Dies ermöglichte es, die Entnahmeintervalle während der frühen Phase so kurz zu wählen (8 sec), daß die Veränderungen der Serumglukose und des Seruminsulins fortlaufend registriert werden konnten; damit erreichten wir ein hohes "Auflösungsvermögen" der Konzentrationsänderungen. Es wird sich nur schwer realisieren lassen, die Entnahmeintervalle weiter zu verkürzen, da dann die Serummenge zur Bestimmung der jeweiligen Substanz nicht mehr ausreichen dürfte. Die arterielle Probeentnahme ermöglicht es weiterhin, anflutendes Insulin sehr frühzeitig zu erfassen; das aus dem Pankreas ausgeschüttete Insulin hat nur die Leber und die Lungen passiert. Venöses Blut hat dagegen bereits ein Kapillargebiet des großen Kreislaufs durchflossen, also auch Fett- und Muskelgewebe, die beiden Hauptwirkorte des Insulins.

Daraus wird deutlich, daß zur Bestimmung geringer und rascher Konzentrationsänderungen, wie sie in der "frühen Phase" ablaufen, die arterielle Blutentnahme der venösen weit überlegen ist. Diese Überlegung wird durch Versuche gestützt, wie sie KANAZAWA und Mitarbeiter (58,59) und METZ (79) an Hunden durchführten. Erstere verglichen Konzentrationsänderungen von Insulin nach intravenöser Glukosebelastung in Blutproben aus einer peripheren Vene, der V. hepatica und der V. pancreaticoduodenalis. Die Konzentrationsänderungen von Insulin unterscheiden

sich in den verschiedenen Venen sehr deutlich voneinander. In der V. pancreaticoduodenalis steigt Insulin früher an und erreicht höhere Werte als in der V. hepatica und in der peripheren Vene. METZ (79) fand in Proben aus der V. pancreaticoduodenalis sogar eine lineare Abhängigkeit zwischen Glukose und Insulinspiegel.

BLACKARD und NELSON (15) katheterisierten am Menschen über die V. umbilicalis die Pfortader und verglichen nach Glukoseinfusion die Konzentrationsänderungen von Insulin mit Proben aus einer peripheren Vene. Sie bestätigten die Ergebnisse von KANAZAWA und METZ und sahen darüber hinaus die schon von GRODSKY (33,44,46,67) am isolierten Rattenpankreas beobachtete biphasische Insulinkurve. Diese konnte in der peripheren Vene nicht nachgewiesen werden.

Der zeitliche Ablauf der Insulinkurven nach Glukosebelastung in der Pfortader korreliert gut mit dem im arteriellen Blut (15).

Aus allen diesen Versuchen geht hervor, wie wichtig die pankreasnahe Blutentnahme ist, will man genaue und ungestörte Ergebnisse erhalten. Dabei ist an Freiwilligen die arterielle Probeentnahme wohl noch die schonendste Methode. Der Katheterismus der Pfortader kann nur intraoperativ vorgenommen werden und bleibt wohl wenigen Versuchen vorbehalten. Eine weitere Möglichkeit der Blutentnahme ist der Katheterismus des rechten Herzens oder der unteren Hohlvene. Hierbei wird es aber aller Voraussicht nach zu technischen Schwierigkeiten kommen, da durch den geringen Druck und das geringe Kaliber des Katheters die Frequenz der Entnahmen niedriger sein wird als bei unseren Versuchen.

Unsere Fragestellung ist mit den letztgenannten Techniken grundsätzlich zu beantworten; allerdings bietet die von uns gewählte Methode durch die hohe Probenfrequenz den Vorteil der exakteren Versuchsanalyse.

Die von uns gemessenen Blutzuckerwerte sind nicht ohne Vorbehalt mit den üblichen Werten aus dem venösen Blut zu ver-

gleichen. Nach SILVERSTONE und Mitarbeitern (93) liegt der Blutzucker im arteriellen Blut um 9 mg% bei den Nüchternwerten und bei den Belastungswerten um 30 bis 40 mg% höher als im venösen Blut. Ebenso sind unsere Blutzuckerwerte nicht mit den üblicherweise im Kapillarblut bestimmten Werten vergleichbar.

Aus Versuchen am isolierten perfundierten Rattenpankreas ist bekannt, daß auf einen beta-zytotropen Reiz hin eine sehr rasche Freisetzung von präformiertem Insulin erfolgt (4, 33, 44, 46, 67).

Beim Menschen existieren mannigfaltige Untersuchungen über das Verhalten des Seruminsulins nach Zufuhr von beta-zytotropen Reizen. Die Seruminsulinwerte wurden bei diesen Versuchen vorwiegend im venösen Blut bestimmt (3, 5, 15, 23, 24, 25, 33, 46, 58, 59, 62, 67, 77, 83, 94, 97).

Wir stellten uns bei unseren Untersuchungen die Frage, ob auch kleine Dosen von Glukose ebenso zu einer Insulinfreisetzung führen, wie dies für Sulfonylharnstoffe bereits nachgewiesen wurde (71).

Wir sehen bei unseren Versuchen mit intravenös applizierter Glukose nach kleinen Dosen einen raschen, steilen Anstieg sowohl der Serumglukose als auch des Seruminsulins.

Die Ergebnisse der vier Versuche mit einer Infusionsrate von 0,5 g Glukose/kg Körpergewicht/Stunde und einer Infusionsdauer von 90 bis 180 Sekunden unterscheiden sich in den Basalwerten von Glukose und Insulin kaum voneinander. Der Nüchternblutzucker beträgt im Mittel 91 mg% (83 mg%, 92 mg%, 94 mg%, 96 mg%), das Nüchterninsulin im Mittel 11,7 uE/ml (11 uE, 11 uE, 12 uE, 13 uE).

Alle übrigen Meßwerte zeigen deutliche Unterschiede zwischen den beiden Versuchsanordnungen: bei der 180-Sekunden-Infusion ist die Erscheinungszeit von Glukose und Insulin kürzer als bei der 90-Sekunden-Infusion, die Gipfelzeiten sind aber deutlich länger. Damit ist auch die Konzentrationszeit von Glukose

und Insulin länger und die Anstiegssteilheit der Kurven nach 180-Sekunden-Infusion kleiner als nach der 90-Sekunden-Infusion. Nach Infusion von 180 Sekunden Dauer sind die Spitzenwerte und damit auch die Anstiegsdifferenz von Glukose und Insulin höher als bei Infusion von 90 Sekunden Dauer. Fünfzehn Minuten nach Infusionsbeginn sind bei der 180-Sekunden-Infusion die Meßwerte für Glukose und Insulin nur noch unwesentlich höher als bei der 90-Sekunden-Infusion; nach 30 Minuten sind praktisch keine Unterschiede mehr vorhanden.

Die Ergebnisse der Versuche mit Glibornurid sind ungleich schwerer zu beurteilen als diejenigen der Glukose-Infusionsversuche, weil die Zahl der Versuche pro injizierter Dosis sehr niedrig ist; bei den Versuchen mit den Dosen 10 mg und 50 mg liegt nur je ein Versuch vor.

Die hier beschriebenen Ergebnisse sind in Verbindung mit zahlreichen Untersuchungen desselben Arbeitskreises zu sehen. Betrachtet man zunächst die von der zugeführten Sulfonylharnstoffdosis unabhängigen Werte, nämlich den basalen Insulinspiegel und die Erscheinungszeit von Insulin bei den Versuchspersonen S.P., T.O. und M.H.-J., so zeigen die Ausgangswerte des Insulins ähnliche Beträge. Die Erscheinungszeit ist bei allen Probanden praktisch gleich.

Die weiteren Meßwerte müssen unter dem Gesichtspunkt der unterschiedlichen Dosierung gesehen werden.

Zunächst sollen die Ergebnisse der Versuche an gesunden Versuchspersonen (S.P., 10 mg und 25 mg, M.H.-J.) verglichen werden, wobei sich durch den Doppelversuch bei S.P. eine weitere Vergleichsmöglichkeit ergibt. Die Versuche an S.J. und T.O. sollen getrennt in Hinblick auf die Erkrankung betrachtet werden. Eine Zusammenfassung aller Werte der Glibornurid-Versuche zeigt die Tabelle IX.

Der Versuchsperson S.P. wurde im Abstand von 35 Tagen einmal 10 mg, das andere Mal 25 mg Glibornurid bolusartig injiziert. Die Nüchterninsulinwerte lagen bei 12 $\mu\text{E/ml}$ und 20 $\mu\text{E/ml}$.

Bei jedem Versuch war die Erscheinungszeit für Insulin 40 Sekunden, die Gipfelzeit 80 Sekunden und die Konzentrationszeit 40 Sekunden. Die höchsten Insulinwerte lagen bei beiden Versuchen über 200 $\mu\text{E/ml}$ (240 $\mu\text{E/ml}$, 215 $\mu\text{E/ml}$), ohne daß durch die Dosiserhöhung höhere Insulinspiegel erreicht worden wären. Auffällig bei diesem Doppelversuch ist das Verhalten des Insulinspiegels nach Erreichen des Maximalwertes: die Insulinwerte 5, 10 und 15 Minuten nach Injektion sind bei dem zweiten Versuch (25 mg) um das Doppelte (5 min) und um mehr als das Dreifache (10 min und 15 min) höher als bei dem zuerst durchgeführten Versuch. Bezieht man in diesen Vergleich den dritten Versuch (M.H.-J., 50 mg) mit ein, findet man bei einem Nüchterninsulin von 6 $\mu\text{E/ml}$ trotz erhöhter Dosis (50 mg) keine Steigerung des Gipfelwertes (190 $\mu\text{E/ml}$). Die Insulinwerte bei 5, 10 und 15 Minuten entsprechen denen des Versuchs mit 10 mg (S.P.).

Eine Dosisabhängigkeit, wie sie in Untersuchungen desselben Arbeitskreises bis zu einer Dosis von 10 mg Glibornurid intravenös nachgewiesen werden konnte, sehen wir bei höherer Dosierung nicht.

Die Versuchsperson T.O. - ein Patient der Poliklinik mit chronischer Pankreatitis - kann im Hinblick auf das Nüchterninsulin ($17 \mu\text{E/ml}$), die Erscheinungszeit (48 sec) und die Gipfelzeit (72 sec) für Insulin durchaus mit den gesunden Versuchspersonen verglichen werden. T.O. weist allerdings im Vergleich zu S.P. (25 mg, gleiche Dosis!) einen weit niedrigeren Insulinspitzenwert ($75 \mu\text{E/ml}$) und deutlich niedrigere Insulinwerte nach 5, 10 und 15 Minuten p.i. auf. Ähnliche Resultate aus demselben Arbeitskreis bestätigen diese Ergebnisse.

S.J. - einer Patientin mit schwerem lipatrophischen Diabetes mellitus - wurden 25 mg Glibornurid bolusartig injiziert. Bei einem Nüchterninsulin von $42 \mu\text{E/ml}$ zeigt sie eine mit den anderen Versuchen vergleichbare Erscheinungszeit (48 sec) und Gipfelzeit (96 sec). Der Maximalwert von Insulin von $180 \mu\text{E/ml}$ liegt nur wenig unter dem der gesunden Versuchspersonen. Allerdings liegt die Anstiegsdifferenz mit $138 \mu\text{E/ml}$ deutlich unter der der gesunden Versuchspersonen (90, 106).

Zieht man das Fazit aus den oben geschilderten Fakten, kommt man zu folgendem Schlussergebnis:

Der Zeitablauf der frühen Phase der Insulinfreisetzung ist unabhängig von der zugeführten Sulfonylharnstoffdosis, d.h. die Erscheinungs-, Gipfel- und Konzentrationszeiten sind praktisch gleich. Das Nüchterninsulin liegt - mit einer Ausnahme - unter $20 \mu\text{E/ml}$. Die Maximalwerte bewegen sich unabhängig von der Dosierung im Bereich von 10 - 50 mg um $200 \mu\text{E/ml}$. Nur der Patient mit chronischer Pankreatitis zeigt deutlich erniedrigte Spitzenwerte; letzteres zeigt, daß die bei Pankreatitiskranken überhöhten Blutglukosewerte nach der oralen Glukosebelastung auf eine Verminderung der Insulinfreisetzung in der frühen Phase zurückzuführen sein dürften.

H. ZUSAMMENFASSUNG

In der Literaturübersicht wird versucht, das bisherige Wissen über Anatomie, Histologie, Biochemie und Physiologie der Insulinfreisetzung, die Regulation des Blutzuckers und die Wirkungen des Insulins darzustellen. Im weiteren wird über Sulfonylharnstoffe und besonders ihre modernen Vertreter berichtet. Es folgt eine Übersicht über verschiedene Versuchsanordnungen zur Untersuchung der Insulinfreisetzung nach verschiedenen betazytotropen Reizen.

In den eigenen Untersuchungen wurde Stoffwechselgesunden Glukose in einer Dosis von 0,5 g/kg Körpergewicht/Stunde innerhalb von 90 Sekunden oder 180 Sekunden infundiert. Außerdem injizierten wir Stoffwechselgesunden, einem Patienten mit chronischer Pankreatitis und einer Patientin mit lipatrophischem Diabetes mellitus Glibornurid in unterschiedlicher Dosierung.

Aus einer peripheren Arterie wurde Blut in einem Mindestabstand von 8 Sekunden entnommen und Blutzucker und Seruminsulin kontinuierlich bestimmt. Dabei zeigte sich auch nach geringen Mengen intravenös zugeführter Glukose ein rascher, steiler Anstieg des Seruminsulins. Bei Infusion von 180 Sekunden Dauer erreichten Glukose und Insulin später den Gipfel und höhere Maximalwerte als bei Infusion von 90 Sekunden Dauer. Ebenso wurde bei Injektion von Glibornurid ein rascher, steiler Anstieg des Seruminsulins beobachtet. Der Patient mit chronischer Pankreatitis erreichte niedrigere Gipfelwerte als vergleichbare Versuchspersonen, die Patientin mit lipatrophischem Diabetes mellitus wies bei erhöhten basalen Insulinspiegeln einen nur geringfügig gegenüber den Normalpersonen verminderten Anstieg der Seruminsulinspiegel auf.

I. L I T E R A T U R

1. Achelis, J.D., Hardebeck, K.: A new hypoglycemic substance, preliminary communication
Deutsche Med. Wschr. 80 : 1452-1456 (1955)
2. Adlung, J., Otte, Ch., Uthgenannt, H.: Über die Altersabhängigkeit der Kohlenhydrattoleranz und Insulinsekretion.
Schweiz. Med. Wschr. 102: 726-730 (1972)
3. Amatuzio, D.S., Stutzmann, F.L., Vanderbilt, M.J., Nesbitt, S.: Interpretation of the rapid intravenous glucose tolerance test in normal individuals and in mild diabetes mellitus.
J. clin. Invest. 32 : 428-435 (1953)
4. Anderson, E., Long, J.A.: The effect of hypoglycaemia on insulin secretion as determined with the isolated rat pancreas in a perfusion apparatus.
Endocrinology 40 : 92-97 (1947)
5. Anderson, G.E., Perfetto, A.J., Monaco, R.N., Termine, C.M.: Observations on the action of tolbutamide.
Diabetes 6 : 34-40 (1957)
6. Anderson, G.E., Perfetto, A.J., Termine, C.M., Monaco, A.J.: Hypoglycemic action of orinase effect on output of glucose by the liver.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 92 : 340 (1956)
7. Bagdade, J.P., Biermann, E.L., Porte, D.: The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects.
J. clin. Invest. 46 : 1549-1557 (1967)
8. Balint: Lehrbuch der Physiologie. Verlag der ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest (1963)
9. Berchtold, P., Björntrop, P., Gustavson, A., Jonsson, A., Fagerberg, S.E.: Glucose tolerance, plasma insulin and lipids in diabetic subjects before and after treatment with a new sulfonylurea compound Ro-6-4563.
Europ. J. clin. Pharmacol. 4 : 22-28 (1971)

10. Berchtold, P., Gustavson, A., Jonsson, A., Fagerberg, S.E.:
Effects of a new sulfonylurea compound Ro-6-4563 and
glibenclamide on glucose tolerance, plasma insulin and
plasma lipids in diabetic subjects.
Diabetes 20 : 348 (1971)
11. Beringer, A.: Wirksamkeit neuer Sulfonylharnstoffderivate
auf die diabetische Stoffwechsellaage, Fettleber und Plasma-
lipide bei adipösen Patienten mit Altersdiabetes. In:
Recent hypoglycemic sulfonylureas
Hrsg.: Dubach, U.C., Bückert, A., Huber Verlag Bern, Stutt-
gart, Wien (1970)
12. Berson, S.A., Yalow, R.S.: Some remarks on the actions and
mechanisms of the sulfonylureas.
Diabetes 6 : 274-276 (1957)
13. Bertram, F., Benfeldt, E., Otto, H.: An active oral anti-
diabetic drug.
Deutsche Med. Wschr. 80 : 1455-1460 (1955)
14. Björntrop, P., Berchtold, P., Tibblin, G.: Insulin secretion
in relation to adipose tissue in man.
Diabetes 20 : 65-70 (1971)
15. Blackard, W.G., Nelson, N.C.: Portal and peripheral vein
immunoreactive insulin concentration before and after
glucose infusion.
Diabetes 19 : 302-306 (1970)
16. Buchanan, K.D., McKiddie, M.T.: The normal insulin response
to glucose. The relationship between blood sugar and
plasma insulin.
Diabetologia 3 : 460-464 (1967)
17. Bückert, A., Schweda, E.: Therapeutische Prüfungen mit
Ro-6-4563 bei Altersdiabetikern.
In: Recent hypoglycemic sulfonylureas
Hrsg.: Dubach, U.C., Bückert, A., Huber Verlag Bern,
Stuttgart, Wien (1970)

18. Butterfield, W.J.H., Camp, J.L., Hardwick, C., Holling, H.E.: Clinical studies of the hypoglycemic action of the sulfonylureas.
Lancet 1 : 753 (1957)
19. Butterfield, B.M., Fry, J.K., Holling, H.E.: Effects of insulin, tolbutamide and phenetyldiguanide on peripheral glucose uptake in man.
Diabetes 7 : 449-454 (1958)
20. Cahill, G.F.: Physiology of insulin in man.
Diabetes 20 : 785-799 (1971)
21. Cerasi, E.: An analogue computer model for the insulin response to glucose infusion.
Acta Endocrinologica 55 : 163 (1967)
22. Cerasi, E., Chowers, I., Luft, R., Widström, A.: The significance of the blood glucose level for plasma insulin response to intravenously administered Tolbutamide in healthy subjects.
Diabetologia 5 : 543 (1969)
23. Cerasi, E., Luft, R.: Plasma insulin response to sustained hyperglycaemia induced by glucose infusion in human subjects.
Lancet 28 : 1359-1361 (1963)
24. Cerasi, E., Luft, R.: The plasma insulin response to glucose infusion in healthy subjects and in diabetes mellitus.
Acta endocrinologica 55 : 278-304 (1967)
25. Cerasi, E., Luft, R.: Further studies on healthy subjects with low and high insulin response to glucose infusion.
Acta endocrinologica 55 : 305 (1967)
26. Chen, K.K., Anderson, R.C., Maze, N.: Hypoglycemic action of sulfanilamidocyclopropylthiazol in rabbits, and its reversal by Alloxan.
Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 63 : 483-486 (1946)

27. Clouverakcis, C., Jarrett, R.J., Keen, H.: Glucose tolerance, age and circulation insulin.
Lancet 1 : 806-809 (1967)
28. Cox, R.W., Williams, R.H.: Studies on the action of oral hypoglycemic compounds.
Diabetes 6 : 270-273 (1957)
29. Craig, J.W., Molzahn, V.J., Woodward, H., Miller, M.: Direct effects of Tolbutamide and insulin on peripheral glucose uptake.
Diabetes 7, 4 : 267-271 (1958)
30. Creutzfeld, W., Finter, H.: Blutzucker und histologische Veränderungen nach D860 bei normalen Kaninchen.
Deutsche Med. Wschr. 81 : 892 (1956)
31. Creutzfeld, W., Tecklenborg, O.: Synthalin hypoglycaemia, alpha-cells, and glucagon.
Klin. Wschr. 33 : 43-44 (1955)
32. Crocford, P.M., Harbech, R.J., Williams, R.H.: Influence of age on intravenous glucose tolerance and serum immuno-reactive insulin.
Lancet 1 : 465-467 (1966)
33. Curry, D.L., Bennett, L.L., Grodsky, G.M.: Dynamics of insulin secretion by the perfused rat pancreas.
Endocrinology 83 : 572-584 (1968)
34. Deuser, K.H., Sitzmann, F.C.: GOD-Perid-Methode zur Blutzuckerbestimmung.
Med. Klinik 67, 43 : 1406-1409 (1972)
35. Dörfler, H., Marshall, M., Wolfram, G., Zöllner, N.: Versuche zur quantitativen Bestimmung der frühen Insulinsekretion nach Sulfonylharnstoffgabe durch Anwendung der Indikatorverdünnungsmethode.
Verh. der deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 77 : 1067-1069 (1971)

36. Dörfler, H., Marshall, M., Wolfram, G., Zöllner, N.: Dosisabhängigkeit der in der frühen Phase nach Sulfonalharnstoffabgabe freigesetzten Insulinmenge.
Vortrag auf der 78. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Wiesbaden 1973
37. Dörfler, H., Zöllner, N.: Quantitative Bestimmung der Insulinfreisetzung bei Patienten mit chronischer Pankreatitis.
Verh. d. deutsch. Ges. f. Innere Medizin 81 (1975)
38. Dubach, V.C., Bückert, A., Forgo, J.: Effekte verschiedener Sulfonylharnstoffe auf Blutglukose, Insulin und freie Fettsäuren unter Fastenbedingungen und nach Probemahlzeiten.
Recent Hypoglyc. Sulfonylureas. Inter. Symp. Basel (1967)
39. Elrick, H., Stimmeler, L., Hlad, C.J., Arai, Y.: Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration.
J. clin. Endocr. 24 : 1076-1082 (1964)
40. Feldmann, J., Lebowitz, H.E.:
Arch. Intern. Med. 123 : 314 (1969)
41. Franke, H., Fuchs, J.: A new antidiabetic principle.
Deutsche Med. Wschr. 80 : 1449-1452 (1955)
42. Goldner, M.G.: Historical review of oral substitutes for insulin.
Diabetes 6 : 259-262 (1957)
43. Goodner, Ch.J., Conway, M.J., Werrbach, J.H.: Control of insulin secretion during fasting hyperglycaemia in adult diabetics and in nondiabetic subjects during infusion of glucose.
J. clin. invest. 48 : 1878-1887 (1969)
44. Grodsky, G.M., Batts, A.A., Bennett, L.L., Vcella, C., McWilliams, N.B., Smith, D.F.: Effects of carbohydrates on secretion of insulin from isolated rat pancreas.
Amer. J. Physiol. 205 : 638-644 (1963)

45. Grodsky, G.M., Bennett, L.L.: Cation requirements for insulin secretion in the isolated perfused pancreas.
Diabetes 15 : 910 (1966)
46. Grodsky, G.M., Bennett, L.L.: Multiphasic aspects of insulin release after glucose and glucagon.
In: *Diabetes, proceedings of the 6. congress of the intern. diabetes federation.*
Excerpta medica: 462 (1967)
47. Hales, N.C.: Immunological techniques in diabetes research.
Diabetologia 8 : 229-235 (1972)
48. Hales, N.C., Randle, P.J.: Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitate.
Biochem. J. 88 : 137-46 (1963)
49. Haller, H., Strautzenberg, S.F.: *Orale Diabetestherapie*
Edition Leipzig (1966)
50. Hawkins, R.D., Ashworth, M.A., Haist, R.E.: The effect of BZ-55 on glucose-6-phosphatase-activity.
Canad. M. A. J. 74 : 972-973 (1956)
51. Hayner, N.S., Kjelsberg, M.O., Epstein, F.H., Francis, T.: Carbohydrate tolerance and diabetes in a total community, Tecumseh, Michigan. I. Effects of age, sex, and test conditions in one hour glucose tolerance in adults.
Diabetes 14 : 413-423 (1965)
52. HB 419. Tegernseekonferenz über das neue orale Antidiabetikum HB 419. 27.-29. Jan. 1960
53. Hill, J.B.: A search for insulin-like activity among various organic and anorganic compounds.
Thesis Columbia University, Department of Pharmacology,
Jan. 9 (1950)
54. Hoffmann-LaRoche AG: Dokumentation zu Glutril^R (1973)
55. Holt, C., Holt, L., Kroner, B., Kuhnau, J.: Effects of chemical elimination of the alpha-cells of the islets of Langerhans on alloxan diabetes.
Nauny-Schmiedeberg's Arch. exper. Path. and Pharmac. 224
78-94 (1955)

56. Houssay, B.A., Penhos, J.L.: Action of the hypoglycemic sulfonyl compounds in hypophysectomized, adrenalectomized and depancreatized animals.
Metabolism 5 : 727-732 (1956)
57. Janbon, M., Chaptal, J., Vedel, A., Schaap, J.: Accident hypoglycémiques graves par un sulfamidothiazol.
Montpellier Med. 21-22 : 441-444 (1942)
58. Kanazawa, Y., Kuzuya, T., Ide, T.: Insulin output via the pancreatic vein and plasma insulin response to glucose in dogs.
Americ. J. Physiol. Vol 215, No. 3: 620-626 (1968)
59. Kanazawa, Y., Kuzuya, T., Ide, T., Kosaka, K.: Plasma insulin responses to glucose in femoral, hepatic and pancreatic veins in dogs.
Americ. J. Physiol. 211 : 442-448 (1966)
60. Karam, J.H., Grasso, S.G., Wegienka, L.C., Grodsky, G.M., Forsham, P.H.: Studies on the mechanism of insulin secretion in man.
Diabetes 14 : 444 (1965)
61. Karam, J.H., Grodsky, G.M., Forsham, P.H. : Excessive insulin response to glucose in obese subjects as measured by immunochemical assay.
Diabetes Vo. 12 No. 3 : 197-204 (1963)
62. Karamanos, B., Butterfield, W.J.H., Asmal, A.C., Whichelow, B.D.: Peripheral insulin and glucose utilisation in Tolbutamide induced hypoglycaemia.
Diabetologia 7 : 486 (1971)
63. Ketterer, Dupré, Eisentraut, Unger: Insulin releasing factors of the gastrointestinal tract.
Diabetes 15 : 522
64. Kleinsorge, H.: Therapie innerer Erkrankungen.
G. Fischer Verlag Jena (1972)
65. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1972

66. Lazarow, A.: Insulin synthesis, storage, release, transport, and antagonism.
Diabetes Vol. 15 No. 4: 281-289 (1966)
67. Lee, J., Grodsky, G.M., Bennett, L.L., Smith-Kyle, T.P.,
Craw, O.J.: Ultrastructure of beta-cells during the
dynamic response to glucose and tolbutamide in vitro.
Diabetologia 6 : 542-549 (1970)
68. Levine, R.: Mechanisms of insulin secretion.
New Engl. Journ. of Med. 283 : 522-526 (1970)
69. Levine, R., Sobel, G.W.: The mechanisms of action of the
sulfonyl-ureas in diabetes mellitus.
Diabetes 6 : 263-268 (1957)
70. Lewis, J.J.: Diabetes and the insulin administration problem.
Physiol. Rev. 29: 75-90 (1949)
71. Lohan, C.H.: Quantitative Analyse der Insulinfreisetzung
in der frühen Phase nach intravenöser Zufuhr von Sulfo-
nylharnstoffen beim stoffwechselgesunden Menschen.
Inauguraldissertation München 1975
72. Loubatières, A.: Analyse de mécanisme de l'action hypo-
glycémiant du p-aminobenzene-sulfamido-isopropyl-thio-
diazol.
Compt. rend. soc. biol. 138 : 766-767 (1944)
73. Malaisse, W.J., Mahy, M., Brisson, G.R., Malaisse-Lagae, F.:
The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin
release. VIII. Combined effects of glucose and sulfonyl-
ureas.
Europ. J. clin. Invest. 2: 85-90 (1972)
74. Malaisse, W.J., Malaisse-Lagae, F.: Effects of glycodiazin
and glibenclamide upon insulin secretion in vitro.
Europ. J. of. Pharmac. 9 : 93 (1970)
75. Malaisse, W.J., Malaisse-Lagae, F., Walker, M.O., Lacy, P.E.:
The stimulus-secretion of glucose-induced insulin release.
V. The participation of a microtubular-microfilamentous
system.
Diabetes 20 : 257 (1971)

76. Malaisse, W.J., Malaisse-Lagae, F., Wright, P.H.: A new method for the measurement in vitro of pancreatic insulin secretion.
Endocrinology 80 : 99-108 (1967)
77. Malherbe, C., Heller, F., deGasparo, M., deHertogh, R., Hoet, J.J.: Insulin response during prolonged glucose infusion.
J. clin. Endocr. 30 : 535-538 (1970)
78. McIntyre, N., Holdsworth, C.D., Turner, D.S.: Intestinal factors in the control of insulin secretion.
J. clin. Endocr. Metab. 25 : 1317-1324 (1965)
79. Metz, R.: The effect of blood glucose concentration on insulin output.
Diabetes 9 : 89-93 (1960)
80. Moxness, K.E., Molnar, G.D., McGuckin, W.F.: Exercise and blood glucose concentration in intact and pancreatectomized dogs.
Diabetes 13 : 37-43 (1964)
81. Perley, M., Kipnis, D.M.: Plasma insulin response to oral and intravenous glucose : studies in normal and diabetic subjects.
J. clin. Invest. Vol. 46 No.12 : 1954-1961 (1967)
82. Perley, M., Kipnis, D.M.: Plasma insulin responses to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and nondiabetic subjects.
Diabetes 15 : 867-74 (1966)
83. Porte, D.J., Pupo, A.A.: Insulin responses to glucose: Evidence for a two pool system in man.
J. clin. Invest. 48 : 2309-2318 (1969)
84. Rapoport, S.M.: Medizinische Biochemie
Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1969
85. Reaven, G.M., Farquhar, J.F.: Steady state plasma insulin response to continuous glucose infusion in normal and diabetic subjects.
Diabetes 18 : 273-279 (1969)

86. Rentsch, G., Forgo, J., Dubach, N.C.: Pharmakokinetik eines neuen Antidiabetikums bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion.
Schweiz. Med. Wschr. 18 : 650-653 (1972)
87. Ricketts, H.T., Lukens, F.D.W., Krah1, M.E.: Present state of knowledge concerning effects of the sulfonylurea-compounds in diabetes mellitus.
Diabetes 6 : 91-92 (1957)
88. Rothenbuchner, G., Raptis, S., Pfeiffer, E.F.: Insulin oder orale Antidiabetica aus der Sicht von Forschung und Klinik. Die Heilkunst 8 : 215 (1971)
89. Schwarzbach, W., Sokoll, U.H.: Die Abhängigkeit der Glukose - toleranz von Geschlecht, Lebensalter, Körpergewicht und -größe bei vorwiegend Stoffwechselgesunden.
Z. praeklin. Geriatr. 1 : 96-102 (1971)
90. Seidl, O.: Lipatrophischer Diabetes - Bericht über einen neuen Fall.
Inauguraldissertation München (1974)
91. Seltzer, H.S.: Quantitative effects of glucose, sulfonylureasalizylate and indol-3-acetic acid on the secretion of insulin activity into pancreatic venous blood.
J. clin. Invest. 41 : 239-300 (1962)
92. Seltzer, H.S., Allen, E.W., Herron, A.L., Brennan, M.T.: Insulin secretion in response to glycemic stimulus : relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus.
J. clin. Invest. 46 : 323-335 (1967)
93. Silverstone, F.A., Brandfonbrenner, M., Shock, N.W., Yiengst, M.J.: Age differences in the intravenous glucose tolerance test and the response to insulin.
J. clin. Invest. 36 : 504-514 (1957)

94. Simpson, R.G., Benedetti, A., Grodsky, G.M., Karam, J.H.,
Forsham, P.H.: Early phase of insulin release.
Diabetes 17 : 684-692 (1968)
95. Stephen, J.H., Ashcroft, Ph.D., Basset, J.M., Randle, P.J.:
Insulin secretion, mechanisms and glucose metabolisms in
isolated islets.
Diabetes 21 : 538-545 (1972)
96. Stowers, J.M., Mahler, R.F., Hunter, R.B.: Pharmacology and
mode of action of the sulfonylureas in man.
Lancet 1 : 278-283 (1958)
97. Streeten, D.H., Gerstein, G.M., Woolfolk, D., Doisy, R.J.:
Measurements of glucose disposal rates in normal and dia-
betic human subjects after repeated intravenous injections
of glucose.
J. clin. Endocr. and Metab. 24 : 761 (1964)
98. Ueda, H., Sakurai, T., Ota, M., Nakaijama, A., Kami, K.,
Maezawa, H.: Disappearance rate of tolbutamide in normal
subjects and in diabetes mellitus, liver cirrhosis and
renal disease.
Diabetes 12 : 414-419 (1963)
99. Whichelow, M.J., Butterfield, N.H.J., Abrams, M.E., Mashiter,
K.: The effect of intraarterial infusions of small doses
of tolbutamide and Phenformin on peripheral glucose meta-
bolism.
Diabetologia 3 : 542 (1967)
100. Williams, R.H., Ensink, J.W.: Secretion, Fates and Actions
of Insulin and Related Products.
Diabetes 15: No.9 : 623-654 (1966)
101. Yalow, R.S., Berson, S.A.: Immunoassay of endogenous plasma
insulin in man.
J. clin. Invest. 39 : 1157-1175 (1960)

102. Yalow, R.S., Black, H., Villazon, M., Berson, S.A.: Comparison of plasma insulin levels following administration of tolbutamide and glucose.
Diabetes 9 : 356 (1960)
103. Zinman, B., Ogilvie, R.J.: The acute effects of tolbutamide on forearm metabolism.
J. clin. Endocr. 35 : 299-30 (1972)
104. Zöllner, N., Dörfler, H., Marshall, M., Wolfram, G.: On the quantitative determination of insulin incretion in man.
In: Recent Hypoglycemic Sulfonylureas.
Hrsg.: Dubach, U.C., Bückert, A., Huber-Verlag Bern, Stuttgart, Wien (1971)
105. Zöllner, N., Dörfler, H., Wolfram, G.: Klinische Prüfung des Sulfonylharnstoffderivates Glibornurid.
Deutsche Med. Wschr. 97 : 1083-1088 (1972)
106. Zöllner, N., Dörfler, H., Wolfram, G., Lipatrophischer Diabetes. Ein Fallbericht.
Münchener Med. Wschr. 117 : 1209-1214 (1975).

L e b e n s l a u f

Als erster Sohn des Arztes Dr.med. Leopold Lang und seiner Ehefrau Hella Lang, geb. Schuster, wurde ich am 10. September 1948 in Pfronten-Ried/Allgäu geboren.

In Ottobrunn bei München besuchte ich von 1954 bis 1959 die dortige Volksschule. Vom September 1959 bis Juli 1968 besuchte ich das Albert-Einstein-Gymnasium in München, wo ich am 22.7.1968 die Reifeprüfung bestand.

Das Studium der Humanmedizin begann ich im Wintersemester 1968/69 an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt am Main. Dort legte ich am 17. September 1969 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab. Zum Sommersemester 1970 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München, wo ich am 29. März 1971 die ärztliche Vorprüfung und am 8. August 1974 die ärztliche Prüfung bestand.

Vom 1. November 1974 bis 31. Oktober 1975 leistete ich auf der chirurgischen und der internen Abteilung des Stadtkrankenhauses in Rüsselsheim meine Medizinalassistentenzeit ab.

Am 5. November 1975 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Seit dem 1. Dezember 1975 bin ich als Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des Stadtkrankenhauses Rüsselsheim tätig.

Seit 3. Januar 1977 leiste ich als Stabsarzt meinen Wehrdienst ab.

Nauheim, im Februar 1977

